[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
C07J 61/00

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90110188.5

[45]授权公告日 1997 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1033809C

[22]申请日 90.12.27 [24]颁证日 96.10.26
[21]申请号 90110188.5
[30]优先权
[32]89.12.29[33]US[31]458,869
[32]90.9.11 [33]US[31]580,759
[73]专利权人 默里尔多药物公司
地址 美国俄亥俄州
[72]发明人 盖利·A·弗林 菲利普·贝
托马斯·R·布劳姆
[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 李 瑛
审查员 贾书瑾

权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图页数 0 页

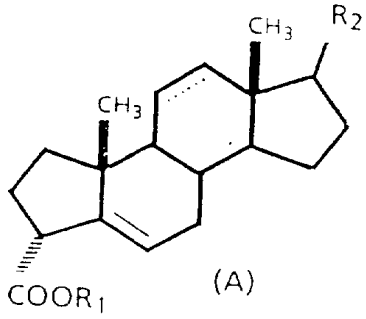
[54]发明名称 新的A-去甲甾类-3-羧酸衍生物的制备方法

[57]摘要

本发明涉及新的 A-去甲-甾类-3-羧酸衍生物及其作为浦乳动物 5α-还原酶的抑制剂的应用。

权 利 要 求 书

1. 制备式(*A*)化合物的方法，



(A)

其中

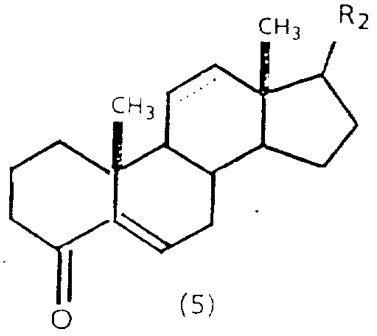
虚线表示可有可无的双键；

R_1 是氢或 C_1—C_6 烷基；

R_2 是 $CON(R_3)(R_4)$，其中 R_3 和 R_4 各自独立地为氢或 C_1—C_6 烷基，

该方法包括以下步骤：

(a) 在式 R_1'—OH 所示的适宜醇 其中 R_1' 是 C_1—C_6 烷基，存在下，使式(5)的化合物与具有高价碘的试剂反应，



(5)

(*b*)根据需要，在非质子传递溶剂中使如此得到的产物与三甲基甲硅烷基碘反应，得到羧酸衍生物。

说　　明　　书

新的A—去甲甾类—3—羧酸衍生物的制备方法

这是1989年12月29日递交的458，869号申请的部分继续申请。本发明涉及新的A—去甲甾类—3—羧酸衍生物及其作为哺乳动物的甾类5—α—还原酶的应用。

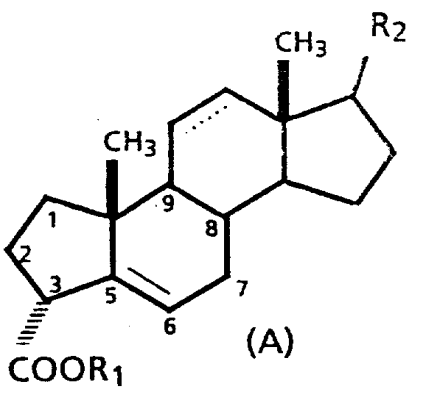
哺乳动物的5—α—还原酶是一种存在于哺乳动物组织，包括皮肤，雄性的生殖器和前列腺中的酶。该酶可催化甾类激素睾酮向甾类激素二氢睾酮（5—α—雄烷—17—β—醇—3—酮）的转化。睾酮和二氢睾酮（DHT）属雄激素类，雄激素主要负责产生区别雄性与雌性的身体特征。睾酮和DHT是雄性体内的原有雄激素甾类。然而，DHT，而不是睾酮，在某些组织中，特别是在调节生长过程中是最有效的雄激素终器效应器。此外，DHT主要是在靶细胞内通过由5—α—还原酶还原睾酮而形成的。

已知皮肤对雄激素有反应并且是雄激素代谢的活性部位。具体讲，经5—α—还原酶的作用睾酮在皮肤中代谢为DHT。睾酮在皮肤中的代谢有时可以是异常过度的并具有不良效应。有相当多的证据证明DHT参与痤疮，包括普通痤疮，以及其它雄激素相关病症的致病〔见Price，Arch. Dermatol. 111，1496（1975）〕。因此，能够阻止在皮肤中由睾酮形成DHT（例如通过抑制5—α—还原酶的活性）的药剂在痤疮的治疗中是有效的。

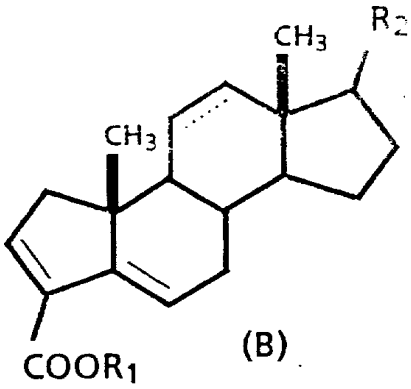
此外，其它身体状况和疾病状态，包括良性前列腺肥大，产雄脱发（在遗传上易感的男性和女性中由雄激素引起的普通秃头），皮脂

溢和雌性多毛症，都与雄激素活性的提高有关。能够阻止由睾酮形成DHT的药剂在这些症状的治疗中也是有效的。

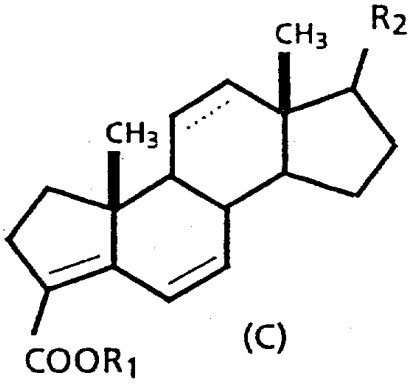
本发明提供新的式（A），（B），（C）或（D）所示的去甲甾类—3—羧酸衍生物



(A)

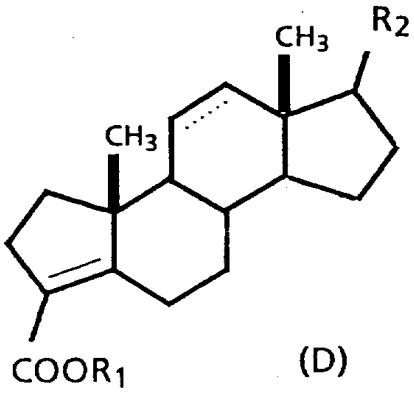


(B)



(C)

或



(D)

其中

虚线代表可有可无的双键；

R_1 是氢、C_{1-6} 烷基或—（CH_2）x—Ar—（M）y，其中x是0，1或2，Ar是苯基，y是0，1或2，M是C_1—C_6 烷氧基，卤素，或C_1—C_6 烷基，或—S（O）z R_5，其中R_5 是C_1—C_6 烷基，z是O，1或2；

R_2 是 C_1 —C_6 链烷醇；C_1 —C_6 链烷酮；CON（R_3）（R_4），其中 R_3 和 R_4 各自独立地为氢或 C_1 —C_6 烷基，或—（CH_2）x—Ar—（M）y，其中 x 是 *0*，*1* 或 *2*，Ar 是苯基，y 是 *0*，*1* 或 *2*，M 是 C_1 —C_6 烷氧基，卤素，C_1 —C_6 烷基，或—S（O）z R_5，其中 R_5 是 C_1 —C_6 烷基，Z 是 *0*，*1* 或 *2*。

本发明还提供一种对需要的患者抑制其体内 *5*—*α*—还原酶的方法，包括给所述患者施用治疗上有效的 *5*—*α*—还原酶抑制量的式（A），（B），（C），（D）的化合物。

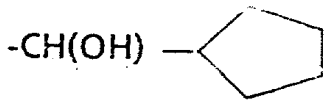
术语“R_1”被定义为氢，C_1 —C_6 烷基或—（CH_2）x—Ar—（M）y。本文所使用的术语“C_1 —C_6 烷基”是指 *1*—*6* 个碳原子的直链，支链或环状构型的饱和烷基。包括在该术语范围内的基团有甲基，乙基，正丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，己基，环己基等。“—（CH_2）x—”是指其中 x 为 *0*，*1* 或 *2* 的直链亚烷基。术语“—Ar—（M）y”是指未取代（*y*＝*0*），被“M”所述的取代基单取代（*y*＝*1*）或双取代（*y*＝*2*）的苯基或萘基。术语“M”是指 C_1 —C_6 烷氧基，卤素，C_1 —C_6 烷基，或—S（O）z R_5。

本文所使用的术语“C_1 —C_6 烷氧基”是指 *1*—*6* 个碳原子的直链，支链或环状构型的带有氧基的饱和烷基。包括在该术语范围内的基团有：甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，异丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，己氧基，环己氧基等。本文中所使用的术语“卤素”或“卤代”是指氟，氯，溴或碘基团。

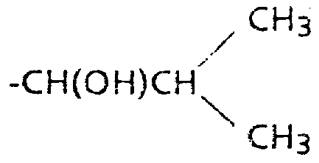
本文所使用的术语“C_1 —C_6 链烷醇”是指 *1*—*6* 个碳原子的直

链，支链或环状构型的带有羟基的饱和烷基。包括在该术语范围内的基团有：

$-CH_2OH$；$-CH(OH)CH_3$；$-C(CH_3)_2OH$；$-CH(OH)CH_2CH_3$；$-CH(OH)CH_2CH(CH_3)_2$；$-CH(CH_3)CH_2OH$；

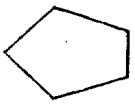


和



本文所使用的术语“C_1-C_6 链烷酮”是指 *1－6* 个碳原子的直链，支链或环状构型的带有双键氧原子的饱和烷基。包括在该术语范围内的基团有：$-CH=O$；$-C(O)CH_3$；$-CH(O)CH_2CH_3$；$-CH(O)CH(CH_3)_2$；

和



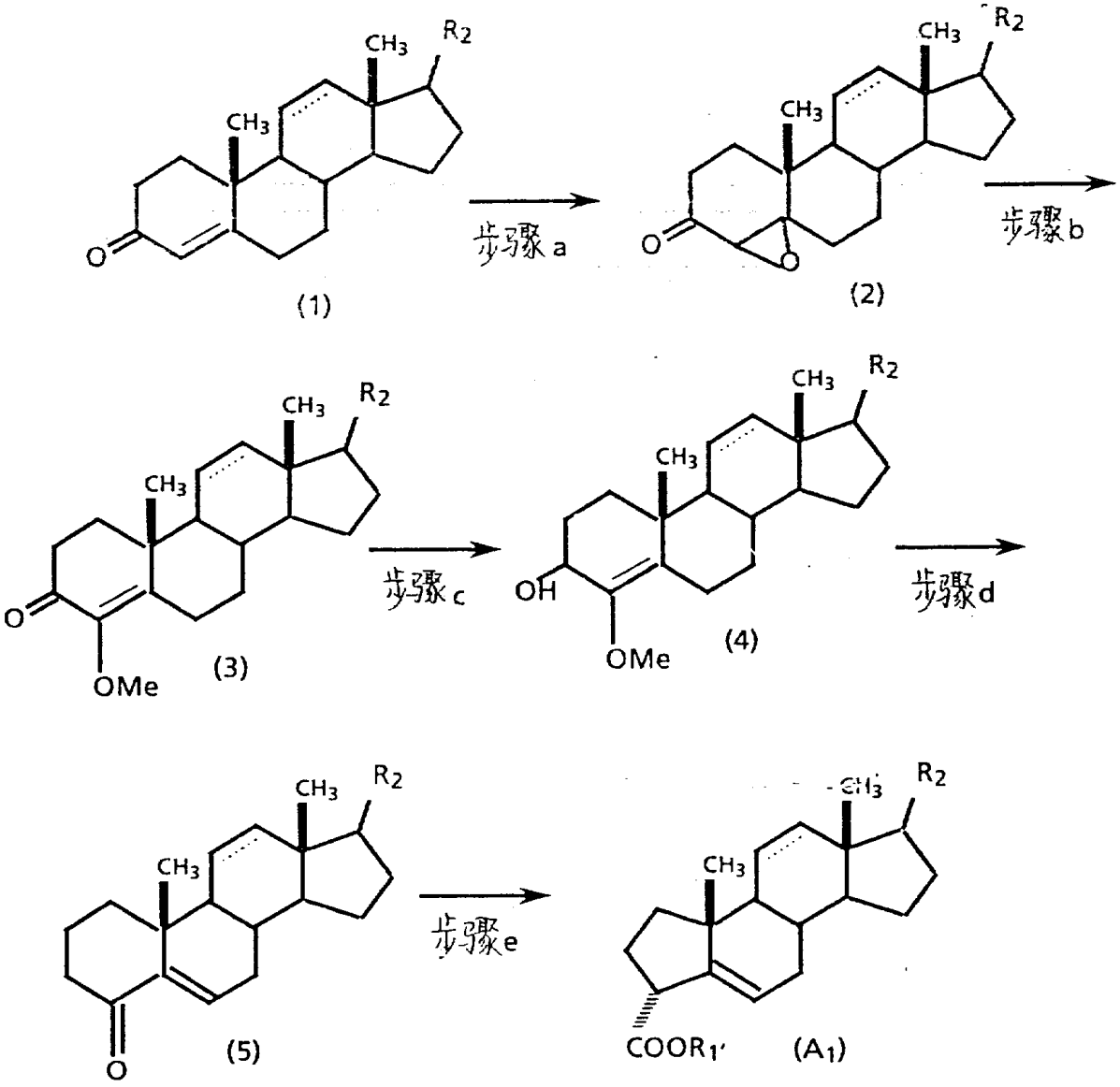
.

本文所使用的术语“$CON(R_3)(R_4)$”是指羧酰胺基，其中 R_3 和 R_4 各自独立地为氢，如上所定义的 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)x-Ar-(M)y$。

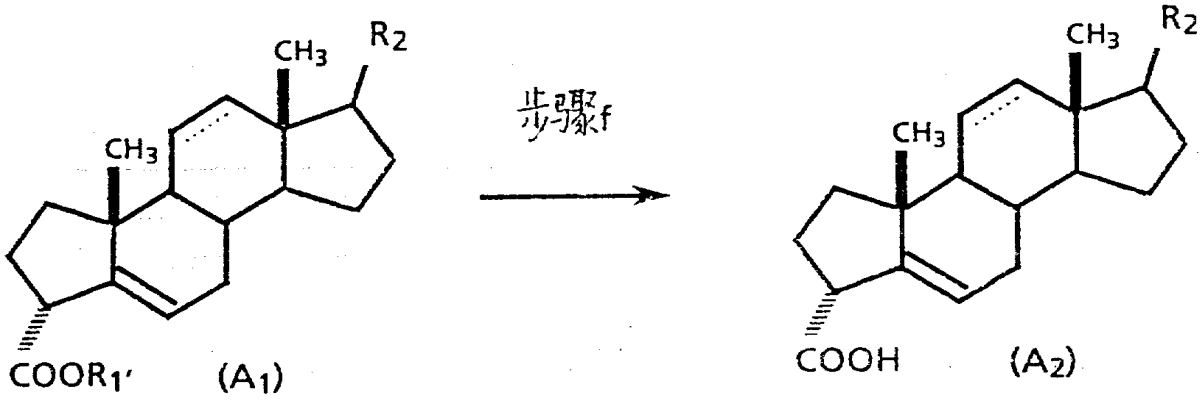
本发明的 A－去甲甾类－*3*－羧酸衍生物，即式（A），（B）（C）和（D）的化合物，可用本领域熟知的常规方法和技术来制备。

制备式（A）化合物的一般合成步骤见方案 A。在方案 A 中，所有取代基如前所定义。此外，术语“R_1'”是指除氢以外由 R_1 所定义的所有基团。

方案 A


CH3
R2
CH3
O
步骤a
(1)
CH3
R2
CH3
O
O
步骤b
(2)
CH3
R2
CH3
O
OMe
(3)
步骤c
CH3
R2
CH3
OH
OMe
(4)
步骤d
CH3
R2
CH3
O
(5)
步骤e
CH3
R2
CH3
COOR1'
(A1)

方案A续



一般说来，式（A）的适宜化合物可按五步法由结构（*1*）的适宜甾类衍生物来制备。

在步骤a中，结构（*1*）的适宜甾类衍生物的烯烃官能团被氧化成相应的环氧化物官能团。例如，可在适宜的溶剂系统如四氢呋喃和甲醇的混合物中，在碱如氢氧化钠存在下，用过氧化氢氧化结构（*1*）的甾类衍生物制得结构（*2*）的环氧甾类衍生物。

在步骤（b）中，结构（*2*）的环氧甾类衍生物的环氧官能团被转化成相应的甲烯醇醚官能团。例如，可通过在适宜的醇溶剂如甲醇中，用甲醇钠对结构（*2*）的甾类衍生物进行烯醇醚加入／环氧官能团消除制得结构（*3*）的甲烯醇醚甾类。

在步骤（c）中，结构（*3*）的甲烯醇醚甾类的酮官能团被还原为相应的醇官能团。例如，可在适宜的非质子传递溶剂如乙醇中用氢硼化钠将结构（*3*）的甲烯醇醚甾类还原为相应的结构（*4*）的羟基甾类衍生物。

在步骤（d）中，结构（*4*）的羟基甾类衍生物被转化为相应的结构（*5*）的*4*—酮—Δ^5—甾类衍生物。例如，可在适宜的溶剂混

合物如二氯甲烷和乙腈中用适宜的酸如高氯酸将结构（4）的羟基甾类衍生物水解为相应的结构（5）的4－酮－Δ^5－甾类衍生物。

在步骤（e）中，可在适当的醇（$R_1'OH$）和碱存在下用具有高价碘的试剂处理适当的结构（5）的4－酮－Δ^5－甾类衍生物来制备式（A_1）的A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸酯。该处理导致环缩作用和结构（5）的4－酮－Δ^5－甾类衍生物的酯化，得到相应的A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸酯衍生物（A_1）。

用碱处理4－酮－Δ^5－甾类衍生物（5）可导致相应交叉共轭二烯醇酯的形成。适于这一反应的优选强碱是碱金属的氢氧化物，例如氢氧化钾和氢氧化钠。

然后，在交叉共轭烯醇酯的3－位上对该烯醇酯进行高价碘或铊III盐的亲电子加成。高价碘加成是优选的。适用于这一反应的具有高价碘的试剂是象亚碘酰苯这样的试剂。亚碘酰苯是适用于上述反应的优选试剂。亚碘酰苯可用本领域中熟知的方法制备。可将它直接加到反应混合物中或通过将前体如碘苯二乙酸酯加到含有该碱的反应混合物中就地制成。

存在于反应混合物中的醇（$R_1'OH$）与3－酮基起化学反应，产生相应的A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸酯衍生物（A_1）。要想得到一种R_1不是氢的取代基的本发明化合物，可选择适当的醇（$R_1'OH$）以提供最终产物中所需的取代基R_1'。例如，要想得到其中R_1是乙基的式（A）化合物，可在步骤e中使用乙醇。同样，要想得到其中R_1是苄基的式（A）化合物，可在步骤e中使用羟甲基苯。另外，可用本领域中熟知的常规酯化方法，由基中R_1是氢的式（A）化合物制备其中R_1不是氢的式（A）化合物。

在步骤f中，可在精心控制的条件下将适当的A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸酯衍生物（A）的酯官能团转化成相应的羧酸官能团。例如，可在非水解条件下，例如在适宜的非质子传递溶剂如二氯甲烷中与三甲基甲硅烷基碘反应，将适当的A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸酯衍生物（A_1）转化为相应的A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸衍生物（A_2）。

选择起始甾类衍生物（1）以提供所需的最终产物中的R_2取代基。具有适宜的R_2取代基的甾类衍生物即可很容易地得到又可用本领域的普通技术人员熟知的方法和技术由可得到的衍生物制备。

下列实施例描述了方案A所示的典型的合成。这些实施例只是说明性的，并不意欲以任何方式限制本发明的范围。在下列实施例中所用的下列术语具有所示的意义："g"是指克，"mmol"是指毫摩尔，"ml"是指毫升，"℃"是指摄氏度，"TLC"是指薄层层析法，"mg"是指毫克，"THF"是指四氢呋喃，"μl"是指微升，"HPLC"是指高压液相色谱法。

此外，对于本文所列举的特定化合物的命名来说，术语"20α"是指一种在20位有S－绝对构型的化合物。

实施例1

17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3α－羧酸及其甲酯

步骤a：17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－雄－4－5－环氧－3－酮

将3－氧－4－雄烯－17β－羧酸（11.2g，35.4mmol）和二氯甲烷（100ml）混合，置于氮气氛下并用冰浴

冷却至0℃。加入三乙胺（4．1g，40．6mmol），接着滴加草酰氯（3．8ml，4．4mmol）。温热至25℃并搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃并滴加额外的草酰氯（2．91g，22．9mmol）。温热至25℃并搅拌1小时。冷却至0℃并滴加二异丙胺（23．7ml，169mmol），使温度保持在40℃以下。于25℃搅拌过夜，加入冰水并分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相（2x），用10%盐酸，10%氢氧化钾，水，然后用饱和氯化钠洗涤合并的有机相。干燥并真空蒸发溶剂，得到粗产物。经硅胶层析法纯化，得到17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—雄—4—烯—3—酮。

在四氢呋喃（40ml）和甲醇（25ml）中溶解17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—雄—4—烯—3—酮（10g，25mmol）。冷却至5℃并用30%过氧化氢（10．8ml）和10%氢氧化钠（5ml）处理。当反应完全时，不经加热真空蒸发溶剂，并用乙酸乙酯／水浸溶残余物，分离有机相，用水充分洗涤，然后用饱和氯化钠洗涤。干燥（$MgSO_4$）并真空蒸发溶剂，得到10．5g粗标题环氧化物。

步骤（b）：17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—雄—4—烯—4—甲氧—3—酮

在热甲醇（125ml）中溶解氢氧化钠（10g）并加热至回流。搅拌下加入17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—雄—4，5—环氧—3—酮（10．5g）的甲醇（10ml）溶液。搅拌15分钟，倾入水中并萃取到乙酸乙酯中。分离有机相，用水洗涤并干燥。真空蒸发溶剂并经硅胶层析法纯化（25%乙酸乙酯／已烷），

得到1．5g标题化合物的结晶性固体；mp223—225℃。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 4.19 (h, 1H, J=7Hz); 3.60 (s, 3H); 3.40 (h, 1H, J=7Hz); 3.08 (dt, 1H, J_d=10Hz, J_t=2Hz); 2.63 (t, 1H, J=7Hz); 1.43 (d, 3H, J=7Hz); 1.40 (d, 3H, J=7Hz); 1.23 (d, 3H, J=7Hz); 1.21 (2, 3H); 1.15 (d, 3H, 7Hz); 0.82 (s, 3H).

步骤c：17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—雄—4—烯—4—甲氧—3—醇

在无水乙醇(20ml)中溶解17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—雄—4—烯—4—甲氧—3—酮(2．0g，4．6mmol)并置于氮气氛下。于25℃用氢硼化钠(100mg)处理2小时。加水并搅拌30分钟。将溶液倾入乙酸乙酯中，分离有机相并用水充分洗涤。干燥($MgSO_4$)并真空蒸发溶剂，得到1．9g标题化合物的固体。

步骤d：17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—雄—5—烯—4—酮

在新蒸馏的丙酮(20ml)和无水二氯甲烷(15ml)中溶解17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—雄—4—烯—4—甲氧—3—醇。加入70%高氯酸(4滴)并于25℃下搅拌。10分钟后，将黄色溶液倾入饱和碳酸氢钠中并萃取到二氯甲烷中。分离有机相并干燥($Mgso_4$)。经硅胶层析法纯化(20%乙酸乙酯／已烷)，得到1．0g标题化合物；mp138—139℃。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 6.42 (dd, 1H, J_1=5Hz, J_2=3Hz); 4.23 (h, 1H, J=7Hz); 3.39 (h, 1H, J=7Hz); 2.64 (t, 1H, J=7Hz); 1.42 (d, 3H, J=7Hz); 1.37 (d, 3H, J=7Hz); 1.22 (d, 3H, J=7Hz); 1.13 (d, 3H, J=7Hz); 0.96 (s, 3H); 0.78 (s, 3H).

步骤e：17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸甲酯

在无水甲醇(2ml)中溶解氢氧化钾(110mg)，置于氮气氛下并冷却至0℃。加入17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—雄—5—烯—4—酮(120mg，0.30 mmol)，接着加入碘苯二乙酸酯(200mg，0.60 mmol)。于0—5℃下搅拌淡黄色溶液1小时并倾入稀盐酸中。萃取到二氯甲烷中，分离有机相并干燥($MgSO_4$)。真空蒸发溶剂并用过量重氮甲烷处理残余物。真空蒸发溶剂，得到标题化合物的黄色薄膜。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5.48 (m, 1H); 4.23 (h, 1H, J=7Hz); 3.70 (s, 3H); 3.41 (h, 1H, J=7Hz); 2.65 (t, 1H, J=7Hz); 1.43 (d, 3H, J=7Hz); 1.40 (d, 3H, J=7Hz); 1.22 (d, 1H, J=7Hz); 1.15 (d, 3H, J=7Hz); 0.95 (s, 3H); 0.78 (s, 3H).

步骤f：17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸

在二氯甲烷(3ml)中溶解17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸甲酯(100mg，0.233 mmol)并用三甲基甲硅烷基碘(78mg，0.5mmol)处理。当反应完全时，将反应混合物倾入缓冲液中并分离有机相。用

水充分洗涤有机相，干燥（$MgSO_4$）并真空蒸发溶剂。经硅胶层析法纯化，得到标题化合物。

实施例2

17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸及其异丙酯

步骤a：17β—（N—叔丁基羧酰胺）—雄—4，5—环氧—3—酮

将3—氧—4—雄烯—17β—羧酸（11.2g，35.4mmol）和二氯甲烷（100ml）混合，置于氮气氛下并用冰浴冷却至0℃。加入三乙胺（4.1g，40.6mmol），接着滴加草酰氯（3.8ml，4.4mmol）。温热至25℃并搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃并滴加额外的草酰氯（2.91g，22.9mmol）。温热至25℃并搅拌1小时。冷却至0℃并滴加叔丁胺（17.8ml，169mmol），使温度保持在40℃以下。于25℃搅拌30分钟。加入冰水并分离有机相。用乙酸乙酯萃取水相（2X），用10%盐酸，10%氢氧化钾，水，然后用饱和氯化钠洗涤合并的有机相。干燥并真空蒸发溶剂，得到13.4g黄色固体。经硅胶层析法纯化（6：4乙酸乙酯／已烷增加极性至4：6乙酸乙酯／已烷），得到7.9g（60%）17β—（N—叔丁基羧酰胺）—雄—4—烯—3—酮；mp 226—227℃。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5.72 (s, 1H); 5.07 (bs, 1H); 1.34 (s, 9H); 1.17 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

在四氢呋喃（100ml）和甲醇（100ml）中溶解17β—（N—叔丁基羧酰胺）—雄—4—烯—3—酮（8.5g，

23mmol）。冷却至0℃并用30%过氧化氢（34ml）和10%氢氧化钠（10ml）处理。于0℃下搅拌4小时，于－4℃下贮存12小时，然后于0－5℃下搅拌4小时。倾入二氯甲烷和水中并分离有机相。用二氯甲烷萃取水相，合并有机相，并用水洗涤。干燥（$MgSO_4$）并真空蒸发溶剂，得到8.7g粗标题环氧化物。

步骤b：17β－（N－叔丁基羧酰胺）－雄－4－烯－4－甲氧－3－酮

在热甲醇（120ml）中溶解氢氧化钠（8g）并在氮气氛下加热至回流。搅拌下加入粗17β－（N－叔丁基羧酰胺）－雄－4，5－环氧－3－酮（8.7g）的甲醇（20ml）溶液。回流10分钟，倾入水中并萃取到二氯甲烷中。分离有机相并干燥。真空蒸发溶剂并经硅胶层析法纯化，得到2.0g标题化合物的固体；mp 190－193℃。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5.10 (bs, 1H); 3.61 (s, 3H); 3.08 (dt, 1H, J_d=12Hz, J_t=2Hz); 1.37 (s, 9H); 1.21 (s, 3H); 0.84 (s, 3H).

步骤c：17β－（N－叔丁基羧酰胺）－雄－4－烯－4－甲氧－3－醇

在无水乙醇（20ml）中溶解17β－（N－叔丁基羧酰胺）－雄－4－烯－4－甲氧－3－酮（2.0g）。用氢硼化钠（200mg）于25℃处理2小时。加水并倾入二氯甲烷中。分离有机相并用水洗涤，干燥（$MgSO_4$）并真空蒸发溶剂，得到2.1g标题化合物的泡沫状物。

步骤d：17β－（N－叔丁基羧酰胺）－雄－5－烯－4－酮

在新蒸馏的丙酮（8 ml）和无水二氯甲烷（25 ml）中溶解17 β—（N—叔丁基羧酰胺）—雄—4—烯—4—甲氧—3—醇（2，1 g）。加入70%高氯酸（2滴）并于25℃下搅拌。15分钟后，将溶液倾入饱和碳酸氢钠中并萃取到二氯甲烷中。分离有机相并干燥（$MgSO_4$）。经硅胶层析法纯化（30%—50%乙酸乙酯／已烷），得到460 mg标题化合物的泡沫状物。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 6.43 (dd, 1H, J_1=5Hz, J_2=3Hz); 5.12 (bs, 1H); 1.36 (s, 9H); 0.96 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

步骤e：17 β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3 α—羧酸异丙酯

在异丙醇（3 ml）中溶解氢氧化钾（110 mg），置于氮气氛下并冷却至0℃。加入17 β—（N—叔丁基羧酰胺）—雄—5—烯—4—酮（112 mg，0.30 mmol），接着加入碘苯二乙酸酯（200 mg，0.60 mmol）。在0—5℃下搅拌溶液2小时并倾入乙酸乙酯中。分离有机相，用水洗涤并干燥（$MgSO_4$）。真空蒸发溶剂并经硅胶层析法纯化，得到50 mg标题化合物及其3 β—异构体，可用色谱法进行分离。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 5.55 (m, 1H); 5.02 (h, 1H, J=7Hz); 3.30 (dd, 1H, J_1=7Hz, J_2=6Hz); 1.37 (s, 9H); 1.25 (d, 6H, J=7Hz); 0.95 (s, 3H); 0.82 (s, 3H).

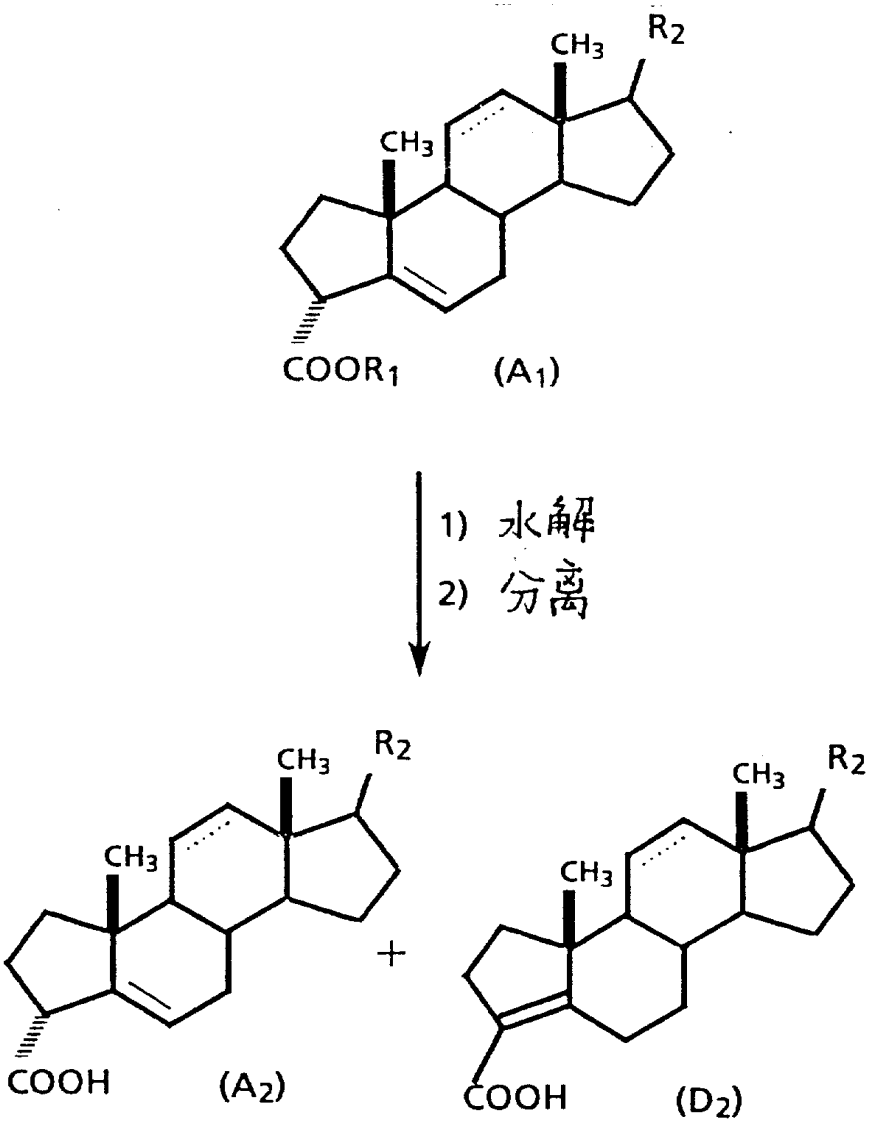
步骤f：17 β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3 α—羧酸

在二氯甲烷（3 ml）中溶解17 β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3 α—羧酸异丙酯（100 mg，0.2

mmol）并用三甲基甲硅烷基碘（78mg，0.5mmol）处理。当反应完全时，将反应混合物倾入缓冲液中并分离有机相。用水充分洗涤有机相，干燥（$MgSO_4$）并真空蒸发溶剂。经硅胶层析法纯化，得到标题化合物。

另一种制备式（A）的甾类衍生物（其中R_1是氢）和制备式（D）的甾类衍生物（其中R_1是氢）的一般合成步骤示于方案B中。在方案B中，所有取代基如前所定义。

方案B



一般说来，可通过适宜的式（A_1）的4－去甲－Δ^5－3－羧酸酯衍生物的水解，随后分离所得甾类衍生物混合物来制备其中R_1是氢的式（A）的甾类衍生物和其中R_1是氢的式（D）的甾类衍生物。适于这种水解的优选碱例如为氢氧化锂，其有助于维持3－位上α－羧酸的空间取向。然后可用本领域熟知的技术和方法，例如高效液相色谱法（HPLC）分离其中R_1是氢的式（A）的甾类衍生物和其中R_1是氢的式（D）的甾类衍生物。

下列实施例描述了如方案B所示的典型的合成。这些实施例只是说明性的并不意欲以任何方式限制本发明的范围。

实施例3

17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3α－羧酸和17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－3－烯－3α－羧酸

在乙醇（4ml）中溶解17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3α－羧酸甲酯（100mg，0.233mmol）并用氢氧化锂（42mg，10mmol）和水（1ml）处理。在氮气氛下搅拌直到水解完全为止，蒸发溶剂，用稀盐酸酸化并萃取到乙酸乙酯中。分离有机相，用乙酸乙酯萃取水相（2X）并用水，然后用饱和氯化钠洗涤合并的有机相。干燥（$MgSO_4$），真空蒸发溶剂并经HPLC分离，得到标题化合物。

实施例4

17β－（N－叔丁基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3α－羧酸和17β－（N－叔丁基羧酰胺）－A－去甲－雄－3－烯－3－羧酸

将17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸异丙酯（100mg，0.233mmol）溶于乙醇（4ml），用氢氧化锂（42mg，10mmol）和水（1ml）处理。在氮气氛下搅拌至水解完全，蒸除溶剂，用稀盐酸酸化和用乙酸乙酯萃取。分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取（2X），将合并的有机相用水洗涤，然后用饱和氯化钠洗涤。干燥（$MgSO_4$）、减压蒸除溶剂和经HPLC分离后，得到标题化合物。

采用与实施例1—4相似的步骤，可制备下列化合物：

20α—（羟甲基）—A—去甲—孕甾—5—烯—3α—羧酸；

20α—（羟甲基）—A—去甲—孕甾—5，11—二烯—3α—羧酸；

A—去甲—孕甾—5—烯—20—酮—3α—羧酸；

A—去甲—孕甾—5，11—二烯—20—酮—3α—羧酸；

17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸；

17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5，11—二烯—3α—羧酸；

17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—5，11—二烯—3α—羧酸；

20α—（羟甲基）—A—去甲—孕甾—3—烯—3—羧酸；

20α—（羟甲 基）—A—去甲孕甾—3，11—二烯—3—羧酸；

A—去甲—孕甾—3—烯—20—酮—3—羧酸；

A—去甲—孕甾—3，11—二烯—20—酮—3—羧酸；

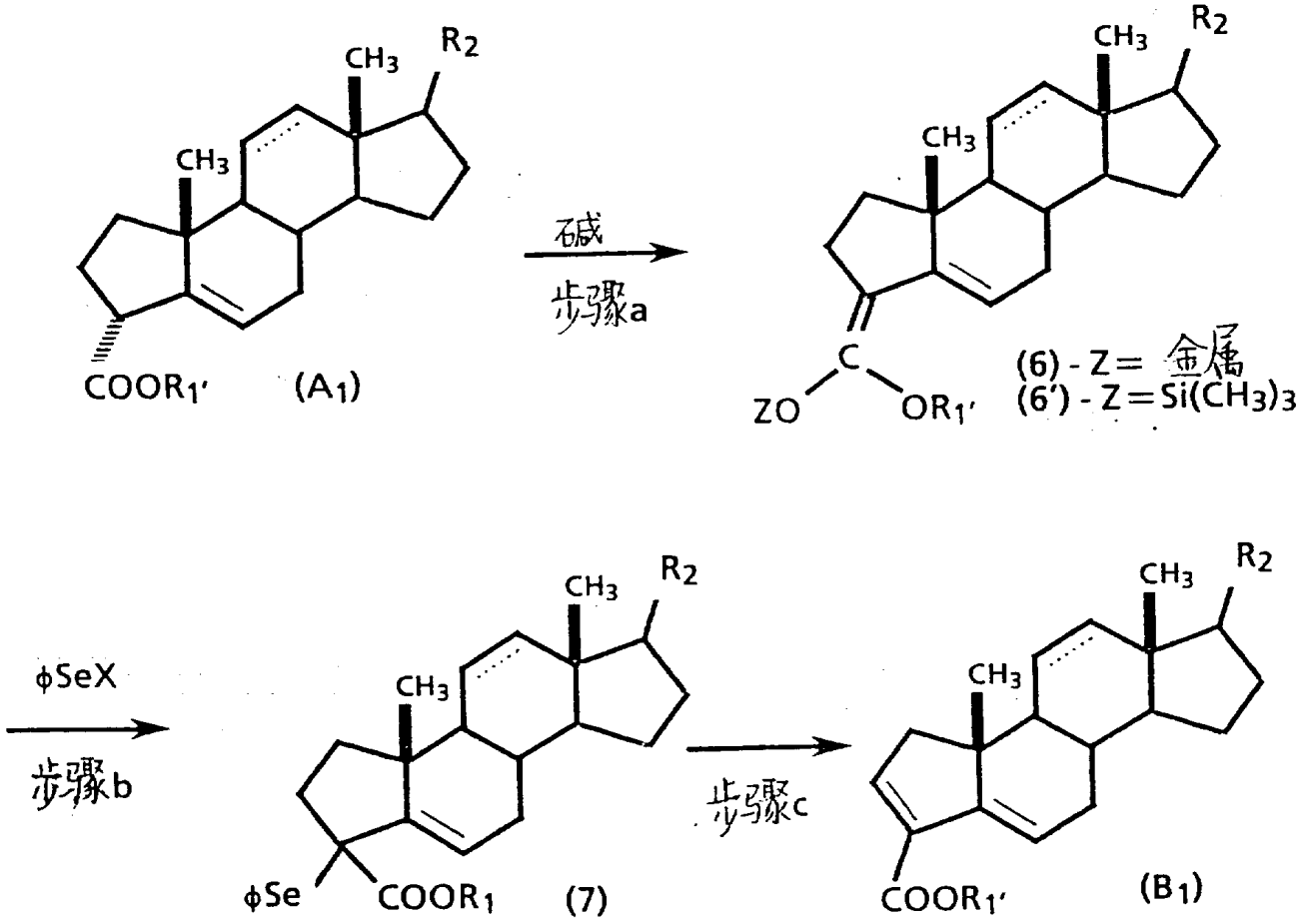
17β—(N，N—二异丙基羧酰胺)—A—去甲—雄—3，11—二烯—3—羧酸；

17β—(N—叔丁基羧酰胺)—A—去甲—雄—3—烯—3—羧酸；

17β—(N—叔丁基羧酰胺)—A—去甲—3，11—二烯—3—羧酸。

方案C示出了制备式(B)化合物的一般合成步骤。在方案C中，所有的取代基如前定义。此外，术语“ØSe”指苯硒基；“Z”指金属的抗衡离子或三甲基甲硅烷基；“X”指卤代基。

方案C



通常，可以用三步法由式（A_1）的甾类衍生物制备式（B）的甾类衍生物。

在方案C步骤a中，用金属碱如碱土金属碱处理方案A步骤e的适当A－去甲－Δ^5－甾类－3－羧酸酯衍生物（A_1），得到相应的烯醇酯（6）。根据已知步骤和技术，通过用三甲基甲硅烷基氯处理，可将烯醇酯（6）转化成相应的甲硅烷基乙烯酮缩二乙醇（6'）。

在步骤b中，烯醇酯（6）或甲硅烷基乙烯酮缩二乙醇（6'）用苯硒基卤如苯硒基氯或苯硒基溴处理，转化成相应的A－去甲－Δ^5－甾类－3－二苯硒衍生物（7），其中优选使用苯硒基溴。

在步骤c中，将相应的A－去甲－Δ^5－甾类－3－二苯硒衍生物（7）转化成其硒氧化物，然后通过用氧化剂如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理进行水解，得到相应的A－去甲－Δ^2，Δ^5－甾类－3－羧酸酯衍生物（B_1）。优选的氧化剂是过氧化氢。

可按照方案A步骤f和方案B的方法进行水解，将式（B_1）的化合物转化成其相应的游离酸。

下述实例为方案C的典型合成方法，在此仅用来说明，但不限制本发明的范围。

实施例5

17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－2，5－二烯－3－羧酸甲酯

步骤a：17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3－〔锂（烯醇甲酯）〕

在氩气下于－70℃，向17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3α－羧酸甲酯（430mg，1.0mmol，

由相应的酸和重氮甲烷制备）在无水ＴＨＦ（２５ｍｌ）中的搅拌溶液中加入二异丙酰胺锂（１．１ｍｍｏｌ）的ＴＨＦ（１１ｍｌ）溶液，历时１５分钟。在－７０℃下搅拌，制得标题化合物。

步骤ｂ：１７β－（Ｎ，Ｎ－二异丙基羧酰胺）－Ａ－去甲－雄－５－烯－３－二苯硒－３－羧酸甲酯

在－７０℃搅拌１７β－（Ｎ，Ｎ－二异丙基羧酰胺）－Ａ－去甲－雄－５－烯－３－锂〔（烯醇甲酯）〕反应混合物１５分钟后，一次加入苯硒基溴（２６０ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）的ＴＨＦ（５ｍｌ）溶液。用１小时将混合物升温至２５℃，然后将其倾入１Ｎ　ＨＣｌ溶液中。用二氯甲烷萃取，有机相用无水ＭｇＳＯ４干燥。减压浓缩，硅胶柱快速层析（１０％乙酸乙酯／已烷洗脱），得到标题化合物。

步骤ｂ另一途径：１７β－（Ｎ，Ｎ－二异丙基羧酰胺）－Ａ－去甲－雄－５－烯－３－二苯硒－３－羧酸甲酯

在－７０℃搅拌１７β－（Ｎ，Ｎ－二异丙基羧酰胺）－Ａ－去甲－雄－５－烯－３－锂〔（烯醇甲酯）〕１５分钟后，用注射器加入氯代三甲基甲硅烷（１４０μｌ，１．１ｍｍｏｌ）。使反应混合物用时３０分钟升至２５℃，然后减压浓缩。用无水二氯甲烷（２５ｍｌ）浸溶剩余物，冷却至０℃，用苯硒基溴（２６０ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）的ＴＨＦ（５ｍｌ）溶液处理该混合物。使混合物用时１小时升至２５℃，然后将其倾入１Ｎ　ＨＣｌ溶液中。用二氯甲烷萃取，用无水ＭｇＳＯ４干燥有机相。经减压浓缩后用硅胶柱快速层析（１０％乙酸乙酯／已烷洗脱），得到标题化合物。

步骤c：17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸甲酯

将17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—二苯硒—3—羧酸甲酯溶于无水THF（20ml），用小批量过氧化氢处理至TLC分析不再有硒化物存在。搅拌下使溶液升温至TLC分析不再有氧化硒存在。减压浓缩和硅胶柱快速层析（10%乙酸乙酯／已烷洗脱）后，得到标题化合物。

实施例6

17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸

方法1：将17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸甲酯（100mg，0.233mmol）溶于二氯甲烷（3ml），并用三甲基甲硅烷基碘（78mg，0.5mmol）处理。反应完成后，将反应混合物倾入缓冲液中，分离有机相。用水充分洗涤有机相，用无水$MgSO_4$干燥，减压蒸除溶剂。经硅胶色谱提纯，得到标题化合物。

方法2：将17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸甲酯（100mg，0.233mmol）溶于乙醇（4ml），并用氢氧化锂（42mg，10mmol）和水处理。在氮气下搅拌至水解完全，蒸除溶剂，用稀盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取。分离有机相，用乙酸乙酯萃取水相（2X），合并的有机相用水和饱和氯化钠洗涤，干燥（$MgSO_4$），减压蒸除溶剂，然后经硅胶色谱提纯，得到标题化合物。

实施例7

17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸异丙酯

步骤a：17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—〔锂（烯醇异丙酯）〕

在氩气下于—70℃向17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3α—羧酸异丙酯（430mg，1.0mmol，实施例2，步骤e）在无水THF的搅拌溶液中加入二异丙酰胺锂（1.1mmol）的THF（11ml）溶液历时15分钟。在—70℃下搅拌，制得标题化合物。

步骤b：17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—二苯硒—3—羧酸异丙酯

在—70℃搅拌17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—〔锂（烯醇异丙酯）〕15分钟后，一次加入苯硒基溴（260mg，1.1mmol）的THF（5ml）溶液。历时1小时使混合物升至25℃，然后将其倾入1N HCl溶液。用二氯甲烷萃取，有机相用无水$MgSO_4$干燥。减压浓缩后经硅胶柱快速层析（10%乙酸乙酯／已烷洗脱），得到标题化合物。

步骤b的另一途径：17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—二苯硒—3—羧酸异丙酯

在—70℃搅拌17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—〔锂（烯醇异丙酯）〕15分钟后，用注射器加入氯代三甲基甲硅烷（140μl，1.1mmol）。历时30分钟使混合物升至25℃，然后减压浓缩。用无水二氯甲烷（25ml）浸

溶剩余物，将其冷却至0℃，用苯硒基溴（260mg，1.1mmol）的THF（5ml）溶液处理。历时1小时使混合物升至25℃，然后将其倾入1N HCl溶液。用二氯甲烷萃取，有机相用无水$MgSO_4$干燥。减压浓缩后经硅胶柱快速层析（10%乙酸乙酯／已烷洗脱），得到标题化合物。

步骤c：17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸异丙酯

将17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—5—烯—3—二苯硒—3—羧酸异丙酯溶于无水THF（20ml），并用小批量过氧化氢处理至TLC分析没有残存硒化物。使溶液在搅拌下升温至TLC分析没有氧化硒。减压浓缩后经硅胶柱快速层析（10%乙酸乙酯／已烷洗脱），得到标题化合物。

实施例8

17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸

方法1：将17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸异丙酯（100mg，0.233mmol）溶于二氯甲烷（3ml），用三甲基甲硅烷基碘（78mg，0.5mmol）处理。反应完成后，将反应混合物倾入缓冲液中，分离有机相。有机相用水充分洗涤，干燥（$MgSO_4$），减压蒸除溶剂。硅胶色谱层析后得到标题化合物。

方法2：将17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5—二烯—3—羧酸异丙酯（100mg，0.2mmol）溶于乙醇（4ml），并用氢氧化锂（42mg，1.0mmol）和水

（1 ml）处理。氮气氛下搅拌至水解完全，蒸除溶剂，用稀盐酸酸化，用乙酸乙酯萃取。分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取（2X），用水洗涤合并的有机相，然后用饱和氯化钠洗涤。干燥（$MgSO_4$）、减压蒸除溶剂后经硅胶色谱层析，得到标题化合物。

可按与实施例5—8相似的步骤，制备下列化合物：

20α—（羟甲基）—A—去甲—孕甾—2，5—二烯—3α—羧酸；

20α—（羟甲基）—A—去甲—孕甾—2，5，11—三烯—3—羧酸；

A—去甲孕甾—2，5—二烯—20—酮—3—羧酸；

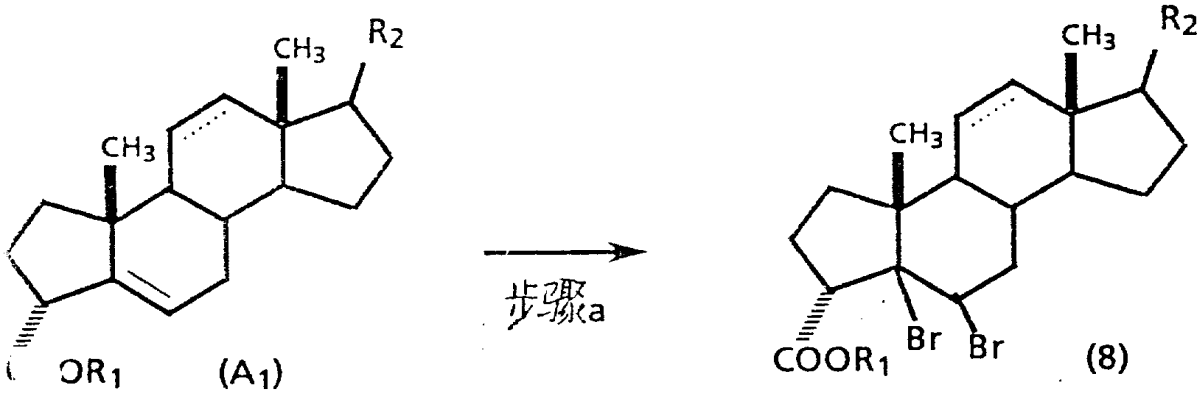
A—去甲—孕甾—2，5，11—三烯—20—酮—3—羧酸；

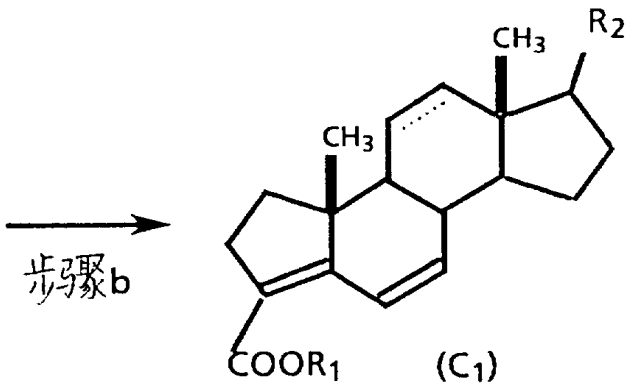
17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5，11—三烯—3—羧酸；

17β—（N，N—二异丙基羧酰胺）—A—去甲—雄—2，5，11—三烯—3—羧酸。

方案D示出了制备式（C）甾类衍生物的一般合成步骤，其中所有的取代基如前所定义。

方案D





通常，可以用两步法由式（ A_1 ）的甾类衍生物制备式（ C ）的甾类衍生物。

在步骤 a 中，可将式（ A_1 ）的适当 A —去甲— Δ^5 —甾类— 3 —羧酸酯衍生物的烯烃官能团转化成结构式（ 8 ）的相应二溴甾类衍生物。例如，可在适当的非质子传递溶剂如二氯甲烷中，使式（ A_1 ）的 A —去甲— Δ^5 —甾类— 3 —羧酸酯衍生物与过溴化吡啶鎓溴反应。

在步骤 b 中，将结构式（ 8 ）的二溴甾类衍生物转化成式（ C_1 ）

的相应二烯甾类衍生物。例如，可用适当的非亲核碱例如1，8－二氮杂二环〔5，4，0〕－7－十一碳烯（DBU）对结构式（8）的适当二溴甾类衍生物进行脱氢卤化。

可按方案A步骤f或方案B所述的方法通过水解将式（C_1）的化合物转化成其相应的游离酸。

下面的实施例说明方案D所示的典型合成方法，在此仅用来说明，但不限制本发明的范围。

实施例9

17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－3，6－二烯－3－羧酸甲酯

步骤a和步骤b：将17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－5－烯－3α－羧酸甲酯（50mg，0.11 mmol）溶于二氯甲烷（2ml），用过溴化吡啶鎓溴（35mg，0.11mmol）处理。在室温下搅拌1.2小时，加入DBU（0.5ml），在50℃下加热2小时。冷却后将其倾入稀盐酸和二氯甲烷的混合物中。分离有机相，干燥（$MgSO_4$）并减压蒸除溶剂，得到35mg标题化合物。

实施例10

17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－3，6－二烯－3－羧酸

方法1：将17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－3，6－二烯－3－羧酸甲酯（100mg，0.233 mmol）溶于二氯甲烷（3ml），用三甲基甲硅烷基碘（78mg，0.5mmol）处理。反应完成后，将反应混合物倾入缓冲液中，分离有机相。有机

相用水充分洗涤，干燥（$MgSO_4$）和减压蒸除溶剂，经硅胶色谱提纯后得到标题化合物。

方法2：将17β—（N，N—二异丙基羧酸胺）—A—去甲—雄—3，6—二烯—3—羧酸甲酯（35mg）溶于甲醇（5ml），用1N氢氧化锂（0．5ml）和固体氢氧化锂（50mg）处理。在氮气氛下搅拌12小时，用水稀释，经硅藻土过滤并用乙酸（0．5ml）酸化。再经过滤后，用稀盐酸酸化母液，用乙酸乙酯萃取。分离有机相，用乙酸乙酯萃取水相，合并的有机相用水，然后用饱和氯化钠洗涤。干燥（$MgSO_4$），减压蒸除溶剂和硅胶柱色谱提纯后，得到标题化合物。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 7.06 (dd, 1H, J_1=10Hz, J_2=3Hz); 6.07 (bd, J_d=10Hz); 4.21 (h, 1H, J=7Hz); 3.41 (h, 1H, J=7Hz); 1.43 (d, 3H, J=7Hz); 1.39 (d, 3H, J=7Hz); 1.23 (d, 3H, J=7Hz); 1.16 (d, 3H, J=7Hz); 0.97 (s, 3H); 0.86 (s, 3H).

实施例11

17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—3，o—二烯—3—羧酸异丙酯

步骤a和b：将17β—（N—叔丁基羧酰胺）—A—去甲—雄—3，6—二烯—3—羧酸异丙酯（50mg，0．11mmol）溶于二氯甲烷（2ml），用过溴化吡啶鎓溴（35mg，0，11mmol）处理，室温下搅拌2小时。向溶液中加入DBU（2ml），减压蒸除溶剂，50℃下加热2小时，将反应混合物倾入稀盐酸，用二氯甲烷萃取。分离有机相，干燥（$MgSO_4$），减压蒸除溶剂。硅胶色谱提纯后，得到35mg标题化合物。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 7.03 (dd, 1H, J_1=10Hz, J_2=3Hz); 5.99 (bd, 1H, J_d=10Hz); 5.11 (bs, 1H); 5.08 (h, 1H, J=7Hz); 1.36 (s, 9H); 1.28 (d, 3H, J=7Hz); 1.26 (d, 3H, J=7Hz); 0.94 (s, 3H); 0.86 (s, 3H).

实施例12

17β—(N—叔丁基羧酰胺)—A—去甲—雄—3，6—二烯—3—羧酸

方法1：将17β—(N—叔丁基羧酰胺)—A—去甲—雄—3，6—二烯—3—羧酸异丙酯(100mg，0.2mmol)溶于二氯甲烷(3ml)，用三甲基甲硅烷基碘(78mg，0.5mmol)处理。反应完成后，将反应混合物倾入缓冲液中，分离有机相。有机相用水充分洗涤，干燥($MgSO_4$)并减压蒸除溶剂，经硅胶色谱提纯后，得到标题化合物。

方法2：将17β—(N—叔丁基羧酰胺)—A—去甲—雄—3，6—二烯—3α—羧酸异丙酯(35mg)溶于甲醇(5ml)，用1N氢氧化锂(0.5ml)和固体氢氧化锂(30mg)处理。在氮气氛下回流4小时，将反应混合物倾入稀盐酸中，用乙酸乙酯萃取。分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取，合并的有机相用水洗涤，然后用饱和氯化钠洗涤。干燥($MgSO_4$)、减压蒸除溶剂和硅胶色谱提纯(25%乙酸乙酯／已烷)后，得到标题化合物。

NMR-ppm δ ($CDCl_3$) 300MHz: 7.06 (dd, 1H, J_1=10Hz, J_2=3Hz); 6.05 (bd, 1H, J_d=10Hz); 5.11 (bs, 1H); 1.37 (s, 9H); 0.95 (s, 3H); 0.86 (s, 3H).

按与实施例9－12相似的步骤，可制备下列化合物：

20α－（羟甲基）－A－去甲－孕甾－3，6－二烯－3－羧酸；

20α－（羟甲基）－A－去甲－孕甾－3，6，11－三烯－3－羧酸；

A－去甲－孕甾－3，6－二烯－20－酮－3－羧酸；

A－去甲－孕甾－3，6，11－三烯－20－酮－3－羧酸；

17β－（N－叔丁基羧酰胺）－A－去甲－雄－3，6，11－三烯－3－羧酸；

17β－（N，N－二异丙基羧酰胺）－A－去甲－雄－3，6，11－三烯－3－羧酸。

本发明的另一方案是提供一种治疗患有DHT介导的疾病或症状的患者的方法，包括使患者服用有效5－α－还原酶抑制量的式（A）、（B）、（C）、（D）的化合物。

本文中所述的“患者”指患有DHT介导的疾病或症状的热血动物。例如人类。DHT介导的疾病或症状是与由于DHT形成过多而导致的雄性激素活性提高有关的疾病或症状。DHT介导的疾病或症状包括痤疮、良性前列腺肥大、产雄脱发（在遗传上易感的男性和女性中由雄激素引起的普通秃头）、皮脂溢和雌性多毛症。

抑制DHT介导的疾病或症状的患者体内甾类5－α－还原酶可通过降低感染组织内DHT的水平来实现疾病或症状的减轻或控制。本文中所述的“疾病或症状的减轻或控制”指疾病症状的减缓、中断、阻滞或中止，并不一定是疾病的完全消除。感染组织是DHT水平过高以致导致DHT介导疾病或症状的组织。

例如，痤疮患者的皮肤组织的ＤＨＴ水平提高。痤疮的症状包括皮肤疹和皮肤损伤。抑制皮肤的５－α－还原酶将降低ＤＨＴ水平和控制痤疮的病症。良性前列腺肥大患者中前列腺的ＤＨＴ水平提高。良性前列腺肥大的症状包括前列腺增大。抑制前列腺的５－α－还原酶将降低ＤＨＴ水平和控制前列腺生长。

显然，可对ＤＨＴ介导的疾病或症状的患者进行治疗，也可以进行预防。医疗诊治领域的技术人员不难确诊患有ＤＨＴ介导的疾病或症状的患者。

式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）、（Ｄ）化合物的有效５－α－还原酶抑制量指病人在单一剂量或多剂量给药时，化合物的量可有效抑制５－α－还原酶或降低表现出ＤＨＴ介导疾病或症状的组织中的ＤＨＴ。例如，在治疗痤疮中，化合物（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）或（Ｄ）的有效５－α－还原酶抑制量指可有效抑制皮肤中５－α－还原酶活性或降低皮肤中ＤＨＴ水平的化合物量。在治疗前列腺肥大中，化合物（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）或（Ｄ）的有效５－α－还原酶抑制量指可有效抑制前列腺中５－α－还原酶活性或降低前列腺中ＤＨＴ水平的化合物量。

式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）或（Ｄ）化合物的治疗有效量预计为约０．１－４００ｍｇ／公斤体重／天。优选范围为约０．１－２００ｍｇ／公斤体重／天。

在对感染上述疾病的患者的治疗中，式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）或（Ｄ）化合物可以任何能提供生物有效量的剂型或方式给药，包括口服和非肠道给药。例如，式（Ａ）、（Ｂ）、（Ｃ）或（Ｄ）化合物的给药方式可以是口服、皮下注射、肌内注射、静脉注射、皮层给

药、鼻内给药。直肠给药 等。口服或皮层给药通常较好。制剂领域的技术人员根据所选化合物的特定性质、待处置疾病的症状、疾病的阶段和其它相关因素，很容易选择适当的剂型和给药方式。

所述化合物可以单独使用，也可以药物组合物的形式与药用载体或赋形剂组合使用，后者的用量和性质取决于所选化合物的溶解度和化学性能、给药途径和常规的药物实践。本发明的化合物尽管其本身是有效的，但也可以其药用盐的形式调制和使用，以使其稳定，便于结晶和增大溶解度等。

本发明的另一方面提供含有与一种或多种惰性载体混合或缔合的式（A）、（B）、（C）或（D）化合物的组合物。这些组合物例如可用作检测标样、大量散装运输的方便形式以及用作药物组合物。式（A）、（B）、（C）或（D）化合物的可检测量是按专业领域的技术人员常用的已知检测步骤和技术易于测出的量。式（A）、（B）、（C）或（D）化合物的可检测量一般为组合物重量的约0.001—75%。惰性载体可以是任何不使式（A）、（B）、（C）或（D）化合物降解或不与其共价反应的物质。适宜惰性载体的实例有水；含水缓冲液如通常用于高效液相色谱（HPLC）分析的缓冲液；有机溶剂如乙腈，乙酸乙酯，已烷等；以及可药用的载体或赋形剂。

更具体地讲，本发明提供含有与一种或多种药用载体或赋形剂混合或缔合的治疗有效量式（A）、（B）、（C）或（D）化合物的药物组合物。

药物组合物是按药剂领域中众所周知的方法制备的。载体或赋形剂可以是固体、半固体或液体物质，作为活性成分的载体或介质。适

用的载体或赋形剂是本技术领域中众所周知的。可将药物组合物制成适于口服或非肠道使用的形式，可以片剂。胶囊。局部施用乳膏或凝胶、栓剂。溶液或悬液等的形式应用于患者。

本发明的化合物可以口服，例如与惰性稀释剂或食用载体一起服用。可以将其封入胶囊或压成片剂。可将化合物与赋形剂掺合制成片。锭、胶囊、甘香油、悬液、糖浆。糖果或口香糖等以适于口服。这些制剂应含有至少4%本发明的化合物作为活性成分，但根据特定剂型，活性成分可为其单位重量的4－70%。组合物中化合物的含量应适于获得适用的剂量。本发明优选的组合物和制剂的制备是使一个口服剂量单位含有0．1－300mg本发明的化合物。

片剂、丸剂、胶囊和锭剂等还可含有一种或多种下述辅剂：粘合剂如微晶纤维素，黄著树胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖；崩解剂如藻酸，Primogel，玉米淀粉等；润滑剂如硬脂酸镁或Sterotex；滑移剂如胶态二氧化硅；以及增甜剂如蔗糖或糖精或调味剂如薄荷，水杨酸甲酯或橙味剂。当单位剂型为胶囊时，除上述物质外，还可含有液体载体如聚乙二醇或脂肪油。其它单位剂型可含有改进制剂物理形式的各种物质，例如包衣。因此，片剂或丸剂可用糖、紫胶或其它肠溶衣剂包衣。糖浆除含有本发明的化合物外，还可含有蔗糖作为增甜剂，和某些防腐剂、染料以及着色剂和调味剂。用于制备上述各种组合物的物质应是药物纯的，且在所用量下没有毒性。

对于非肠道给药，可将本发明的化合物掺入溶液或悬液中。这些制剂应含有至少0．1%本发明的化合物，但其含量可在组合物重量的0．1－50%之间。本发明的化合物在所述组合物中的含量应适

于获得适用的剂量。本发明优选的组合物和制剂的制备是使非肠道给药的剂量单位含有0．5－100mg本发明的化合物。

溶液或悬液还可含有下述一种或多种辅剂：无菌稀释剂如注射用水，盐水，固定油，聚乙二醇，甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苄醇或羟苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如亚乙基二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐，柠檬酸盐或硫酸盐以及调节强度的试剂如氯化钠或葡萄糖。可将非肠道制剂封装于安瓿、一次性注射器内或玻璃、塑料制多剂量药瓶内。

如同具有特定通用性的结构相关的任一类化合物一样，式（A）、（B）、（C）或（D）化合物在其最终应用上，有些种类和构型是优选的。

本发明的优选化合物是其中R_1为氢的化合物。式中R_2是1－（羟甲基）乙基、N，N－二异丙基羧酰胺、N－叔丁基羧酰胺和1－氧乙基的本发明化合物也是优选的。