

發明專利說明書 200412964

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92131992

※ 申請日期：92-11-14

※IPC 分類：A61K 31/66, C07D 481/12

壹、發明名稱：(中文/英文)

用於治療雄性激素依賴疾病之17 β -烴基類固醇脫氫酶第3型抑制劑
17 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE TYPE 3 INHIBITORS
FOR THE TREATMENT OF ANDROGEN DEPENDENT DISEASES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國先靈大藥廠

SCHERING CORPORATION

代表人：(中文/英文)

艾德華 H. 梅哲

EDWARD H. MAZER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號

2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY

07033-0530, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1.卡梅爾 帕魯奇

KAMIL PARUCH

2.提摩西 J. 高茲

TIMOTHY J. GUZI

住居所地址：(中文/英文)

1.美國新澤西州嘉伍市第三大道20號

20 THIRD AVENUE, GARWOOD, NEW JERSEY 07027, U.S.A.

2.美國新澤西州加森市紅路48號

48 RED ROAD, CHATHAM, NEW JERSEY 07928, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.捷克 CZECH REPUBLIC

2.美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年11月18日；60/427,263

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年11月18日；60/427,263

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型抑制劑，含有此抑制劑之組合物，及利用此抑制劑治療或預防與雄性激素依賴疾病有關之方法。本申請案主張2002年11月18日申請之美國臨時專利申請案第60/427,263號之權利。

【先前技術】

雄性激素依賴疾病，如其啟動或演進因雄激素活性而有所助益之疾病，是熟知的。這些疾病包括下列但不限於此：前列腺癌、良性前列腺肥厚、痤瘡、皮脂溢、多毛症、雄性禿、早熟、腎上腺增生及多囊性卵巢症候群。雌激素依賴疾病，如其啟動或演進因雌激素活性而助益之疾病，也是熟知的。這些包括下列但不限於此：乳癌、子宮內膜異位、皮膚平滑肌瘤及早熟。

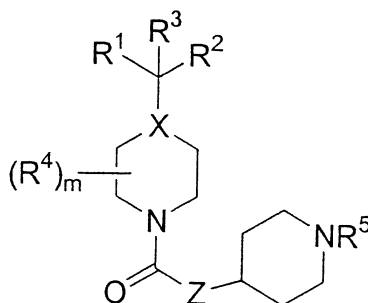
雄激素及雌激素活性，可由分別投予雄激素及雌激素受體拮抗劑而予以遏止。如見WO 94/26767及WO 96/26201。雄激素及雌激素活性也可由遏止雄激素及雌激素生合成而減低，利用可催化此生合成一或多個步驟之酵素抑制劑達成。17 β -HSD3是將睪丸中雄烯二酮轉化成睪酮之主要酵素。17 β -羥基類固醇脫氫酶之第3型及第5型抑制劑均揭示於WO 99/46279。17 β -羥基類固醇脫氫酶之第5型抑制劑，也揭示於WO 97/11162。以已知方法抑制卵巢或睪丸分泌也可減低雄激素及雌激素活性。如見，WO 90/10462，WO 91/00731，WO 91/00733及WO 86/01105。

共有之未決美國專利案系列號：10/235,627，申請於2002年9月5日，及系列號No.10/271,358，申請於2002年10月15日，揭示某種17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型之抑制劑。此中對於可治療與17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型有關之疾病及失調症之新穎化合物、調配物、處置及治療仍不斷有所需求。因此，本發明目的是提出可用於治療或預防或紓緩此疾病及失調症之化合物。

【發明內容】

在其許多具體實例中，本發明提出可充作17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型抑制劑之新一類的化合物，製備此化合物之方法，含有一或多種此化合物之醫藥組合物，製備含有一或多種此化合物之醫藥組合物之方法，及治療、預防、抑制或紓緩一或多種與17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型有關之疾病之方法，方法中利用到此化合物或醫藥組合物。

在一方面，本申請案揭示一種化合物，或該化合物之藥學上可接受之鹽或溶劑化物，該化合物具有式I所示之一般結構：



式I

其中：

X是CH或N；

Z是O或N(R⁶)；

R¹及R²可相同或不同，各自獨立地選自由芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基組成之群中，其中該芳基、雜芳基、芳烷基及雜芳烷基各自可未經取代或視所需獨立地為一或多個基團取代，其可相同或不同，各基團獨立地選自由鹵、烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基、雜環基、CF₃、CN、-OCF₃、-OR⁶、-C(O)R⁷、-NR⁶R⁷、-C(O)OR⁶、-C(O)NR⁶R⁷、-SR⁶、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NR⁶R⁷、-N(R⁶)S(O₂)R⁷、-N(R⁶)C(O)R⁷及-N(R⁶)C(O)NR⁶R⁷組成之群中；

R³是H或-OR⁶，限制條件為當X是N，R³不可為-OR⁶；

R⁴選自由H、烷基、芳基、環烷基、芳烷基、雜芳基、雜芳烷基及雜環基組成之群中；

m是由0至4之整數，且當m大於1，R⁴基可相同或不同，且可獨立地選擇；

R⁵是-C(O)R⁷或-S(O₂)R⁷；

R⁶是選自由H、烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環基組成之群中，其中該烷基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環基其自可未經取代或視所需獨立地為一或多個基團所取代，該基團可相同或不同，各基團獨立地選自由鹵、烷基、芳基、環烷基、CF₃、OCF₃、CN、-OR⁷、-NHR⁷、-N(R⁷)₂、-CH₂OR⁷、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NHR⁷、-C(O)N(R⁷)₂、-SR⁷、-S(O₂)R⁷、-S(O₂)NHR⁷、-S(O₂)N(R⁷)₂、-N(R⁷)S(O₂)R⁷、-N(R⁷)C(O)R⁷

， $-N(R^7)C(O)NHR^7$ 及 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 組成之群中；且

R^7 是選自由烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，雜芳烷基， $-OR^6$ ， $-NHR^6$ 及 $-N(R^6)_2$ 組成之群中，其中該烷基，雜芳烷基，芳基，雜芳基及芳烷基各自可未經取代或可視所需為一或多個基團所取代，其可相同或不同，各基團獨立地選自由鹵，烷基，芳基，環烷基、 CF_3 ， OCF_3 ， CN ， $-OR^6$ ， $-NHR^6$ ， $-N(R^6)_2$ ， $-CH_2OR^6$ ， $-C(O)OR^6$ ， $-C(O)NHR^6$ ， $-C(O)N(R^6)_2$ ， $-SR^6$ ， $-S(O_2)R^6$ ， $-S(O_2)NHR^6$ ， $-S(O_2)N(R^6)_2$ ， $-N(R^6)S(O_2)R^6$ ， $-N(R^6)C(O)R^6$ ， $-N(R^7)C(O)NHR^6$ 及 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 組成之群中，進一步其中二個 R^6 或二個 R^7 在 $-N(R^6)_2$ 及 $-N(R^7)_2$ 基團分別可相同或不同，且可獨立地選擇，且又進一步其中任何二個相鄰的烷基取代基，在芳基或在雜芳基上可聯結在一起形成亞甲二氧基或亞乙二氧基。

式I化合物可充作 17β -羥基類固醇脫氫酶第3型之抑制劑，且可用於治療及預防和 17β -羥基類固醇脫氫酶第3型有關之疾病。

【實施方式】

在一個具體實例中，本發明揭示由式I所代表之化合物，或其藥學上可接受鹽或溶劑化物，其中各部份如上文所述。

在一較佳具體實例中，X是CH。

在另一較佳具體實例中，X是N。

在另一較佳具體實例中，Z是 $N(R^6)$ 。

在另一具體實例中， R^1 及 R^2 可相同，且是芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基各自或未經取代，或視所需獨立地為

一或多個相同或不同基團所取代，各基團可獨立地選自由鹵、烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 組成之群中。

在另一較佳具體實例中， R^3 是H。

在另一較佳具體實例中，m是1-2。

在另一較佳具體實例中， R^4 是H或烷基。

在另一較佳具體實例中， R^5 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 。

在另一較佳具體實例中， R^5 是 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^7$ 。

在另一較佳具體實例中， R^6 是選自由H、烷基、芳基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 及 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 組成之群中。

在另一較佳具體實例中， R^7 是選自由烷基，芳烷基及芳基組成之群中。

又在另一較佳具體實例中，Z是NH。

又在另一較佳具體實例中， R^1 及 R^2 可相同且可均為苯基，或未經取代或視所需獨立地為一或多個基團可相同或不同地取代，各基團可獨立地選自由Cl，Br，甲基，第三-丁基， $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{OCF}_3$ 組成之群中。

又在另一較佳具體實例中，m是1。

又在另一較佳具體實例中， R^4 是H。

又在另一較佳具體實例中， R^4 是烷基。

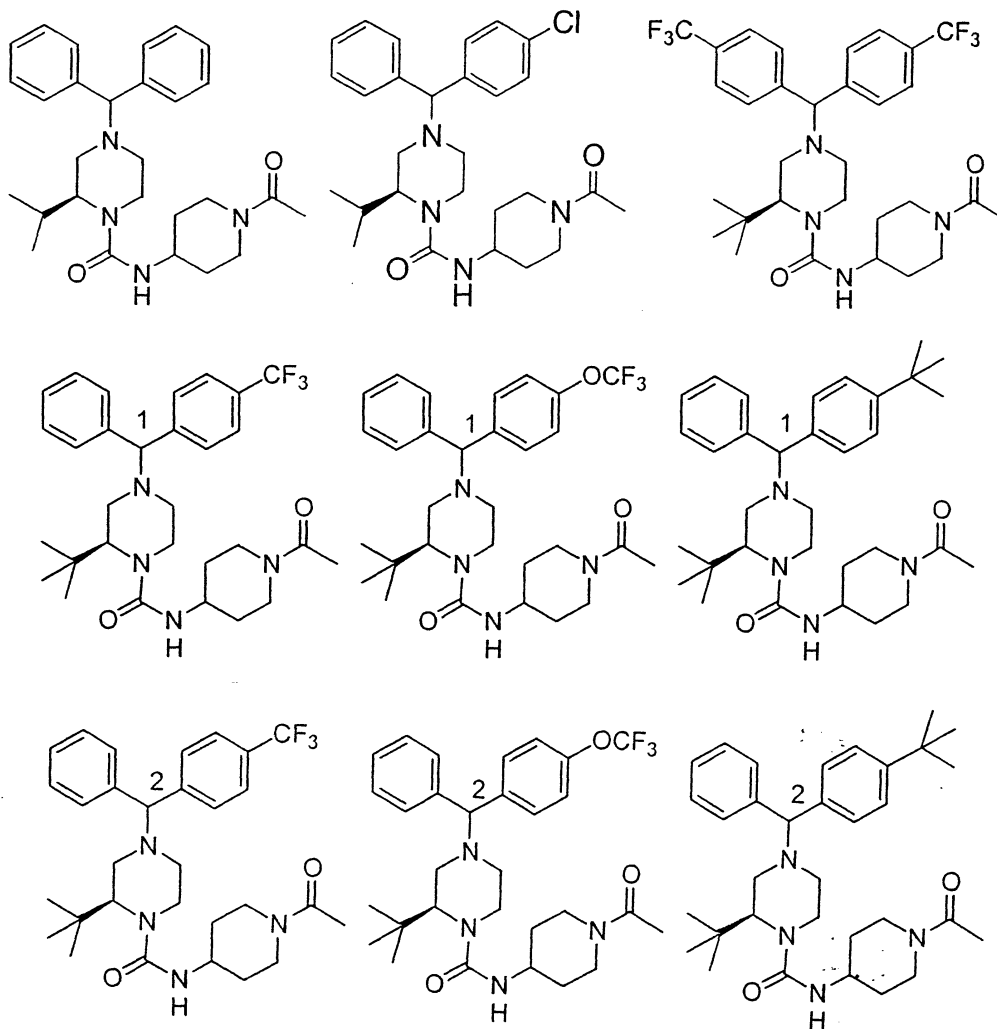
又在另一較佳具體實例中， R^5 是 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

又在另一較佳具體實例中， R^6 是H，甲基，苯基， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{CH}_3$ 。

又在另一較佳具體實例中， R^7 是甲基。

化合物特佳群示於表1，包括其異構物、外消旋物等。

表1



在以上結構中，於橋原子上之數字顯示非對映立體異構物。

如上示，及在本案全文中，以下術語除非另有所示，應了解具有以下定義：

“病人”包括人類及動物。

“哺乳動物”表示人類及其他哺乳動物。

“烷基”表示脂族烴基，其可為直或分支鏈，且在鏈中含有約1至約20個碳原子。較佳的烷基在鏈中含有約1至約12個碳原子。更佳的烷基在鏈中含有約1至約6個碳原子。分

支表示一或多個低碳烷基，如甲基，乙基或丙基，黏附至線形烷基鏈。“低碳烷基”表示在鏈中有約1至約6個碳原子，其可為直或分支鏈。

“芳基”表示芳族單環或多環系，其中含有約6至約14個碳原子，較好約6至約10個碳原子。適合的芳基不受限實例包括苯基及萘基。

“雜芳基”表示芳族單環或多環系，含有約5至約14個環原子，較好約5至約10個環原子，其中一或多個環原子是碳以外之元素，如氮，氧或硫，可單獨或組合地。較佳之雜芳基含有約5至約6個環原子。在雜芳基字根前之字首吡、噁或噻表示分別為至少一個氮，氧或硫原子出現為環原子。雜芳基之氮原子可視所需氧化成相當的N-氧化物。適合的雜芳基不受限實例包括吡啶基，吡啶基之N-氧化物，吡嗪基，呋喃基，噻吩基，噻啶基，異噁唑基，異噻唑基，噁唑基，噻唑基，吡唑基，呋咕基，吡咯基，吡啶基，三唑基，1,2,4-噻二唑基，吡嗪基，噻嗪基，噻啶基，酞嗪基，咪唑並[1,5-a]吡啶基，咪唑並[2,1-b]噻唑基，苯並呋咕基，吡啶基，吡啶基，苯並咪唑基，苯並噻吩基，噻啶基，咪唑基，噻吩並吡啶基，噻啶基，噻吩並噻啶基，吡咯並吡啶基，咪唑並吡啶基，異噻啶基，苯並吡啶基，1,2,4-三嗪基，苯並噻唑基等。

“芳烷基”或“芳基烷基”表示芳基-烷基-，其中芳基及烷基如先前所述。較佳的芳烷基包括一個低碳烷基。適合的芳烷基不受限實例包括苄基，2-苯乙基及萘基甲基。至母基

基團之鍵係經由烷基。

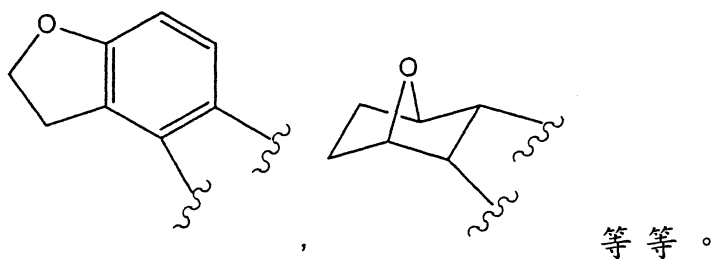
“環烷基”表示非芳族單-或多環系，含有約3至約10個碳原子，較好約5至約10個碳原子。較佳的環烷基環含有約5至約7個環原子。適合的單環環烷基不受限實例包括環丙基，環戊基，環己基，環庚基等。適合的多環環烷基不受限實例包括1-萘烷基，正萘基，金剛烷基等。

“鹵素”或“鹵”表示氟，氯，溴或碘。

“雜環基”(或雜環烷基)表示非芳族飽和的單環或多環環系，含有約3至約10個環原子，較好約5至約10個環原子，其中在環系中的一或多個原子是碳以外之元素，如氮，氧或硫，單獨的或組合使用。在環系中無相鄰的氧及/或硫原子。較佳的雜環基含有約5至約6個環原子。在雜環基字根前之字首吡、呋或噻表示至少一個氮、氧或硫原子分別以環原子出現。雜環基可視所需為一或多個“環系取代基”所取代。其可相同或不同，且如此中所定義。雜環基之氮或硫原子可視所需氧化成相當的N-氧化物，S-氧化物或S,S-二氧化物。適合的單環雜環不受限實例包括哌啶基，吡咯啶基，哌嗪基，嗎福啉基，硫代嗎福啉基，噻唑啶基，1,3-二呋茂烷基，1,4-二呋烷基，四氫呋喃基，四氫硫苯基，四氫硫吡喃基等。

“環系之取代基”表示黏附至芳族或非芳族環系之取代基，其可置換在環系上之可運用氫。環系取代基可相同或不同，各自獨立地選自由烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，烷基芳基，芳烯基，雜芳烷基，烷基雜芳基，雜芳烯基，羧

基，羥基烷基，烷氧基，芳氧基，芳烷氧基，鹽基，芳鹽基，鹵，硝基，氰基，羧基，烷氧羰基，芳氧羰基，芳烷氧羰基，烷基磺鹽基，芳基磺鹽基，雜芳基磺鹽基，烷基亞磺鹽基，芳基亞磺鹽基，雜芳基亞磺鹽基，烷硫基，芳硫基，雜芳硫基，芳烷硫基，雜芳烷硫基，環烷基，環烯基，雜環基，雜環烯基， Y_1Y_2N- ， Y_1Y_2N- 烷基-， $Y_1Y_2NC(O)-$ 及 $Y_1Y_2NSO_2-$ ，其中 Y_1 及 Y_2 可相同或不同，且獨立地選自由氫，烷基，芳基及芳烷基組成之群中。“環系取代基”也表示3至7個環原子之環狀環，其中1-2個可為雜原子，黏附至芳基，雜芳基，雜環基或雜環烯基環，係在該芳基，雜芳基，雜環基或雜環烯基環上同時將二個環氫原子取代。不受限實例包括：



“雜芳烷基”或“雜芳基烷基”表示雜芳基-烷基-，其中雜芳基及烷基如先前所述。較佳之雜芳基烷基包括低碳烷基。適合的雜芳基烷基不受限實例包括吡啶-4-基甲基，噻吩-3-基甲基等。至母基部份之鍵係經由烷基。

“雜環基烷基”表示雜環基-烷基-，其中雜環基及烷基如先前所述。較佳的雜環基烷基含有一個低碳烷基。適合的雜環基烷基不受限實例包括哌啶-4-基甲基，吡咯啶-3-基甲基等。至母基部份之鍵結係經由烷基。

“經取代的”表示在所指定原子上一或多個氫，為選自指示基團所置換，只要所指定原子之正常價數在既存狀況下不超過即可，且該狀況可造成穩定的化合物。取代基及/或變數之組合僅當此組合造成穩定化合物時才許可。“穩定化合物”或“穩定結構”意指足夠健全足以撐過自反應混合物中分離至有用之純化程度，並可調配成有效的治療劑。

“視所需取代”表示以特示基團，自由基或基團視所需取代。

應注意到在本文，流程，實例，結構式及表中有未令人滿意價數之任何碳或雜原子，可以氫原子使滿足價數。

當化合物中之官能基稱“經保護的”，此意指基團呈修飾型式以化合物接受反應時在經保護位置之非欲求的副反應。適合的保護基係精藝者確認的，且可參考標準教科書，如 T. W. Greene et al., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York。當在任何構成或在式 I 中有任一變數(如芳基，雜環， R^2 等)發生一次以上時，各狀況之定義與其他每次狀況之定義無關。

如此中所用的，“組合物”意欲指含特定量特示組份之產物，以及由特定量特示組份之組合，直接或間接生成之任何產物。

本發明之化合物，其前藥及溶劑化物也包括在此中。“前藥”如此中所應用的，表示是藥物前軀體之化合物，其一旦投予至個體，可由代謝或化學過程進行化學轉化，生成式 III 化合物或其鹽及/或溶劑化物。前藥之討論示於 T. Higuchi

and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 二者均以參考方式列入本案例中。

“溶劑化物”表示本發明化合物與一或多種溶劑分子之物理性結合。此物理性相結合涉及不同程度之離子及共價鍵結，包括氫鍵結。在某些例子中，溶劑化物可分離，如當一或多種溶劑分子納入結晶固體之晶格內。“溶劑化物”包括溶液相及可分離之溶劑化物。適合溶劑化物之不受限實例包括乙醇化物，甲醇化物等。“水合物”是溶劑化物，其中的溶劑分子是 H_2O 。

“有效劑量”或“治療有效劑量”意指本發明化合物或組合物之量足以有效抑制 17β -羥基類固醇脫氫酶第3型，且因此可產生欲求之治療，舒緩，抑制或預防作用。

式I化合物型式之鹽也在本發明範圍之內。參見式I化合物經了解包括參見其鹽，除非另有所示。“鹽類”如此中所用的，表示與無機及/或有機酸形成之酸性鹽，以及與無機及/或有機鹼形成之鹼性鹽。此外，當式I化合物含有鹼性部份，如吡啶或咪唑(但不限於此)及酸性部份，如羧酸(但不限於此)，可形成兩性離子(“內鹽”)且包括在此中所述之“鹽類”術語之內。以藥學上可接受的(即無毒性，生理上可接受的)鹽為較佳，然而其他鹽類也是有用的。式I化合物之鹽也可由式I化合物與定量之酸或鹼，如等量，反應而形成，於介

質中如此鹽可沈澱或在水性介質中繼之以冷凍乾燥。被視為適於自鹼性(或酸性)藥學化合物中形成藥學上有用鹽類之酸(及鹼)，述於如 S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); and P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331。這些揭示已列為此中參考。

示範之酸加成鹽包括醋酸鹽，肥酸鹽，藻酸鹽，抗壞血酸鹽，天冬胺酸鹽，苯甲酸鹽，苯磺酸鹽，硫酸氫鹽，硼酸鹽，丁酸鹽，檸檬酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，環戊烷丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，硫酸十二烷鹽，乙烷磺酸鹽，延胡索酸鹽，葡萄糖庚酸鹽，甘油磷酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫氯化物，氫溴化物，氫碘化物，2-羥基乙烷磺酸鹽，乳酸鹽，馬來酸鹽，甲烷磺酸鹽，硫酸甲酯，2-萘磺酸鹽，菸鹼酸鹽，硝酸鹽，草酸鹽，棕櫚酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，磷酸鹽，苦味酸鹽，特戊酸鹽，丙酸鹽，水楊酸鹽，丁二酸鹽，硫酸鹽，磺酸鹽(如此中所述者)，酒石酸鹽，硫代氰酸鹽，甲苯磺酸鹽，十一烷酸鹽等。

示範之鹼性鹽包括銨鹽，鹼金屬鹽如鈉，鋰及鉀鹽，鹼

土金屬鹽如鈣及鎂鹽，鋁鹽，鋅鹽，以有機鹼形成之鹽(如，有機胺類)如苺星(benzathines)，二乙胺，二環己基胺類，海巴胺類(以N,N-雙(去氫松香基)乙二胺所形成)，N-甲基-D-葡萄糖胺，N-甲基-D-葡萄糖醯胺，第三-丁基胺，哌咭，苺基環己胺，膽鹼，胺基丁三醇，及與胺基酸形成之鹽，如精胺酸，賴胺酸等。含鹼性氮基也可以作用物變化之，如低碳烷基鹵(如甲基，乙基，丙基及丁基氯，溴及碘化物)，二烷基硫酸鹽(如二甲基，二乙基，二丁基及二戊基硫酸鹽)，長鏈鹵化物(如癸基，十二烷基，肉豆蔻基及硬脂基氯，溴及碘化物)，芳烷基鹵化物(如苺基及苺乙基溴)及其他。

所有此種酸性鹽及鹼鹽在本發明範圍內均是藥學上可接受之鹽類，且所有的酸及鹼鹽均被視為相當於本發明目的下相當化合物之自由態型式。

式I化合物，及其鹽類，溶劑化物及前藥，可以其互變異構型式存在(如呈醯胺或亞胺基醚)。所有此種互變異構型式在此均視為本發明的一部份。

母化合物(包括化合物之鹽，溶劑化物及前藥，以及前藥之鹽及溶劑化物)之所有立體異構物(如，幾何異構物，光學異構物及其他)，因為各種取代基上有不對稱碳之存在故這些型式可存在，包括對映型(其即使在不對稱碳不存在下也可存在)，幾何異構型，滯轉異構體及非對映立體異構型，均包括在本發明範圍內，如同位置異構物(如，4-吡啶基及3-吡啶基)。本發明化合物之個別立體異構物，如實質上無

其他異構物，或可摻和以如外消旋物或其他所有的，或其他所選定之立體異構物。本發明之對掌性中心可有如IUPAC 1974 Recommendations中所定義之S或R構型。“鹽類”，“溶劑化物”，“前藥”等之用法意欲同樣可應用至本發明化合物之對映體、立體異構物、旋轉異構物、互變異構物、位置異構物、外消旋物或前藥之鹽、溶劑化物及前藥。

本發明也包括本發明呈經分離及純化型式之本化合物。

依據本發明之化合物具有藥理特性；特別是式I化合物可為17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型之抑制劑。新穎的式I化合物預期可用於治療與17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型有關之增殖性疾病。

較特別地，式I化合物可用於治療或預防有所需病人之雄激素或雌激素依賴疾病，此方法包括對該病人投予治療有效劑量之至少一種式I化合物。

在另一方面，本發明提出治療或預防前列腺癌及其他雄激素-依賴之贅瘤，良性前列腺肥厚、前列腺素皮內贅瘤、雄性禿(即在男性及女性患者中之禿頭型式)，多毛症，多囊性卵巢症候群及痤瘡，在有所需病人中，此方法包括對該病人投予治療有效劑量之至少一種式I化合物。

在另一方面，本發明提出於有所需患者中治療或預防雄激素-依賴疾病之方法，此方法包括對該病人投予(同時或依序地)有效劑量之至少一種式I化合物，並組合或結合以至少一種抗-雄激素作用物(即可降低雄激素合成或活性之作用物)。

本發明也提出於有所需之患者中，治療或預防良性前列腺肥厚之方法，此方法包括對該病人投予(同時或依序地)有效劑量之至少一種式I化合物，並組合或結合以至少一種可用於治療或預防良性前列腺肥厚之作用物。

本發明也提出於有所需患者中治療或預防落髮之方法，此方法包括對該病人投予(同時或依序地)有效劑量之至少一種式I化合物，並組合或結合以至少一種可用於治療或預防禿髮之作用物，如鉀道激動劑或 5α -還原酶抑制劑。

本發明也提出治療及預防落髮之方法，此方法包括對有所需之患者投予(同時或依序地)有效劑量之式I化合物，並組合以至少一種鉀道激動劑，如長壓定(minoxidil)及KC-516，或 5α -還原酶抑制劑，如非那雄胺(finasteride)。

本發明也提出於有所需病人中，治療或預防增殖性疾病之方法，尤其是癌症(腫瘤)，此方法包括對該病人投予(同時或依序地)有效劑量之(1)至少一種式I化合物，組合或結合以(2)有效劑量之至少一種抗癌藥，即化療劑，生物作用物及/或手術，如前列腺切除術及/或放射治療。可被抑制或治療之不受限癌症(即腫瘤)實例包括下列，但不限於此：肺癌(如肺腺腫瘤)，胰臟癌(如胰臟腫瘤如外分泌胰臟腫瘤)，結腸癌(如結腸直腸腫瘤，如結腸腺癌及結腸腺瘤)，腎臟癌，骨髓樣白血病(如急性髓性白血病(AML))，甲狀腺濾泡癌、脊髓發育不良症候群(MDS)，膀胱癌，上皮癌，黑色素瘤，乳癌及前列腺癌。

治療增殖性疾病(癌症)之方法，依據本發明包括治療(抑

制)細胞之不正常生長，包括轉形細胞，於需此治療之病人中，此方法包括同時或依序地投予有效劑量之至少一種本發明化合物，及有效劑量之至少一種化療劑，生物作用物，手術(如前列腺切除術)及/或放射治療。細胞之不正常生長，表示如與正常調控機制無關之細胞生長(如接觸抑制或細胞凋亡)，包括下列之不正常生長：(1)腫瘤細胞(腫瘤)其表現經活化之ras致癌基因；(2)腫瘤細胞，其中的ras蛋白質因在另一基因中之致癌性突變結果，而被活化；(3)其他增殖性疾病之良性及惡性細胞。

在其具體實例中，本發明包括在有所需之病人中治療或抑制腫瘤生長之方法，此方法包括同時或依序地投予，(1)有效劑量之至少一種本發明化合物，及(2)有效劑量之至少一種抗贅瘤/微管作用物，生物作用物及/或手術(如前列腺切除術)及/或放射治療。可被治療之腫瘤實例包括下列，但不限於此：上皮癌，如前列腺癌，肺癌(如肺腺腫瘤)，胰臟癌(如胰臟腫瘤，如外分泌胰臟腫瘤)，乳癌，腎臟癌，結腸癌(如結腸直腸腫瘤，如結腸腺癌及結腸腺瘤)，卵巢癌及膀胱腫瘤。其他可被治療之癌症包括：黑色素瘤，骨髓樣白血病(如急性髓性白血病)，肉瘤，甲狀腺濾泡癌及脊髓發育不良症候群。

如此中所用的，以下術語除非另有所示，具以下定義：

“抗贅瘤劑”表示能有效抗癌之化療劑；

“同時地”表示(1)時間上同時的，或(2)在共同治療程序過程中之不同時間下；及

“依序地”表示(1)投予方法的一組份((a)本發明化合物，或(b)抗贅瘤劑及/或放射治療)繼之投予另一組份；於一組份投予後，第二組份可在第一組份後實質上立即地投予，或第二組份在第一組份投予後有效時期後即投予；有效時期是由投予第一組份可明示出最大效益之時間量。

較佳劑量是約0.001至500毫克/公斤之體重/天之式I化合物。尤佳劑量是約0.01至25毫克/公斤體重/天之式I化合物，或該化合物之醫藥上可接受鹽或溶劑化物。

以下描述某些有用的組合/結合作用物：

化療劑

可充作化療劑(抗贅瘤劑)之化合物種類包括：烷化劑，抗代謝藥，天然產物及其衍生物，激素及類固醇(包括合成之同系物)及合成藥。在這些類型內未受限實例有：

烷化劑(包括氮芥，乙烯亞胺衍生物，烷基磺酸酯，亞硝基脲及三氮烯)：尿嘧啶芥子(Uracil mustard)，氮芥(Chlormethine)，環磷醯胺(Cytosan[®])，異環磷醯胺(Ifosfamide)，美法它(Melphalan)，苯丁酸氮芥(Chlorambucil)，哌泊溴烷(Pipobroman)，曲他胺(Triethylenemelamine)，噻替派(Triethylenethiophosphoramine)，白消安(Busulfan)，卡氮介(Carmustine)，環己亞硝脲(Lomustine)，鏈脲菌素(Streptozocin)，氮烯咪胺(Dacarbazine)及替莫唑胺(Temozolomide)。

抗代謝藥(包括葉酸拮抗劑，嘧啶同系物，嘌呤同系物及腺苷去胺酶抑制劑)：胺甲喋呤，5-氟尿嘧啶，5-氟去氧尿

苷，阿糖胞苷，6-巯基嘌呤，6-硫鳥嘌呤，磷酸氟達拉濱(Fludarabine phosphate)，噴妥制素(Pentostatine)及吉血他濱(Gemcitabine)。

天然產物及其衍生物(包括長春花生物鹼，抗腫瘤抗生素，酵素，淋巴激素及表鬼臼脂素)：長春鹼，長春新鹼，長春地辛(Vindesine)，博來霉素，放線菌素，道諾紅菌素，多柔比星(Doxorubicin)，表柔比星(Epirubicin)，艾達比星(Idarubicin)，泰素(paclitaxel)(商品名是Taxol[®]，且詳述於文標題為“微細管作用劑”段落中)，光輝黴素，去氧可弗黴素(Deoxycoformycin)，絲裂黴素(Mitomycin-C)，L-天冬醯胺酶， α 及 β -干擾素(尤其是IFN- α)，依托泊苷及替尼泊苷。

激素作用物及類固醇(包括合成的同系物)：17 α -乙炔基雌二醇，二乙基己烯雌酚，甾酮，強的松，氟羥甲甾酮(Fluoxymesterone)，羥甲雄酮(Dromostanolone propionate)，甾丸內脂(Testolactone)，甲地屬酮(Megestrolacetate)，他莫昔芬(Tamoxifen)，甲基強的松(Methylprednisolone)，甲基甾酮，強的松龍(Prednisolone)，氫羥脫氫皮質固醇(Triamcinolone)，三對甲氟苯氟乙烯(Chlorotrianisene)，孕酮(Hydroxyprogesterone)，氨基魯米特(Aminoglutethimide)，雌莫司汀(Estramustine)，甲孕酮醋酸酯，亮丙泰(Leuprolide)，氟泰醯胺(Flutamide)，妥瑞密芬(Toremifene)，果色林(goserelin)及唑拉達(Zoladex)。

合成的(包括無機複合物，如鉑配位複合物)：順氯氫鉑，卡鉑(Carboplatin)，羥基脲，安吖啶(Amsacrine)，甲基苄肼

(Procarbazine)，米托坦(Mitotane)，米托蒽醌(Mitoxantrone)，左旋四咪唑(Levamisole)，奈米濱(Navelbene)，CPT-11，阿那曲唑(Anastrozole)，來曲唑(Letrozole)，卡培他濱(Capecitabine)，瑞洛西芬(Ralozifine)，左洛芬(Droloxifin)及六甲蜜胺(Hexamethylmelamine)。

可用於本發明方法中之生物作用物不受限實例包括： α -干擾素， β -干擾素及基因治療，但不限於此。

微細管作用劑

如此中所用的微細管作用劑是經由影響微細管形成及/或作用，而可干擾細胞有絲分裂之化合物，即，具有抗-有絲分裂作用。此作用物可為如微細管穩定劑，或可瓦解微細管形成之作用物。

可用於本發明之微細管作用劑包括：別秋水仙鹼(NSC 406042)，Halichondrin B (NSC 609395)，秋水仙鹼(NSC 757)，秋水仙鹼衍生物(如NSC 33410)，多拉制素10 (dolastatin 10)(NSC 376128)，美坦生(maytansine)(NSC 153858)，瑞唑辛(rhizoxin)(NSC 332598)，泰素(paclitaxel)(Taxol[®]，NSC 125973)，Taxol[®]衍生物(如衍生物(如NSC 608832))，硫秋水仙鹼(NSC 361792)，三苯甲基半胱胺酸(NSC 83265)，硫酸長春鹼(NSC 49842)，硫酸長春新鹼(NSC 67574)，依普硫酮A(epothilone A)，依普硫酮，苗可莫賴(discodermolide)，雌莫司汀(estramustine)，諾考達唑(nocodazole)，MAP4及其他。

特佳化合物為具有類-泰素活性之化合物。這些包括泰素及泰素衍生物(類-泰素化合物)及類似物，但並不限於此。

泰素及其衍生物已上市。較特別地，此中所用之“泰素”指商品為Taxol[®]之藥物。

此類作用物之實例包括下列，但不限於此：5 α -還原酶1及/或2型之抑制劑，如非那雄胺(finasteride)，SKF 105,657，LY191,704，LY320,236，達他特來(dutasteride)，氟它麥(flutamide)，尼可它麥(nicalutamide)，雙卡它麥(bicalutamide)，LHRH激動劑如亮丙普來(leuprolide)及唑拉達(zoladex)，LHRH拮抗劑，如阿拔瑞克(abarelix)及西曲瑞克(cetrorelix)，17 α -羥化酶/C17-20裂合酶之抑制劑，如YM116，CB7630及賴若唑(liarozole)；17 β -羥基類固醇脫氫酶第5型及/或其他17 β -羥基類固醇脫氫酶/17 β -氫還酶同功酶，如EM-1404。

雄激素或雌激素依賴疾病之型式包括下列，但不限於此：前列腺癌，良性前列腺肥厚，前列腺上皮內贅瘤，痤瘡，皮脂溢，多毛症，雄性禿，早熟，腎上腺增生，及多囊性卵巢症候群，乳癌，子宮內膜異位症及平滑肌瘤。

可用於治療或預防良性前列腺肥厚之作用物實例包括 α -1腎上腺素能拮抗劑，如坦蘇辛(tamsulosin)及四唑辛(terazosin)，但不限於此。

本發明化合物之藥理特性可由許多藥理分析法來證實。下文將描述之示範藥理分析法，已利用本發明化合物及其鹽類來進行。

本發明也是有關醫藥組合物，其含有至少一種式I化合物，或該化合物之醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，及至少一

種藥學上可接受之載劑。

為了自本發明所述化合物中製備醫藥組合物，惰性，醫藥上可接受之載劑可為固體或液體。固體型式製劑包括散劑、錠劑、可分散之顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。散劑及錠劑可含有由約5至約95%的活性組份。適合的固體載劑係技藝中已知的，如碳酸鎂，硬脂酸鎂，滑石，糖或乳糖。錠劑，散劑，扁囊劑及膠囊劑，可充作固體劑型適於口服。各種醫藥上可接受載劑及各種組合物之製法，可見於A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania。

液體製劑包括溶液劑、懸液劑及乳劑。實例可提及水或水-丙二醇溶液供腸外注射，或添加甜味劑及遮光劑以供口服溶液劑，懸液劑及乳劑。液體製劑也包括供鼻內投藥之溶液劑。

適於吸入之氣霧劑製劑，包括溶液劑及呈粉末型式之固體粒子，其可組合以醫藥上可接受之載劑，如惰性壓縮氣體，如氮。

也包括在使用前可立即轉化成液體製劑以供口服或腸外投藥之固體製劑。此液體型式包括溶液劑、懸液劑及乳劑。

本發明化合物也可經皮投予。穿皮組合物可呈乳劑、洗劑、氣霧劑及/或乳液等型式，且可包括於基質或貯存型式之穿皮貼劑，如針對此目的傳統採用的。

本發明化合物也可經皮下遞送。

化合物較好採口服投藥。

較好，醫藥製劑呈單位劑型。在此型中，製劑區分成適當大小之單位劑量，其中含有適量之活性組份，如有效量以達成欲求目的。

在單位劑量製劑中活性化合物之量可予以變化或調整，由約1毫克至約100毫克，較好由約1毫克至約50毫克，更好約1毫克至約25毫克，依特殊應用而定。

所運用之確實劑量可依病人之要求及所治療狀況而變化。針對特殊狀況之適當劑量療程，由精藝者所決定。為方便起見，每天之總劑量可在整天內區分並分次投藥。

本發明化合物及/或其醫藥上可接受鹽投藥之劑量及頻率，可依主治醫師之判斷而調控，考量的因素如：病人之年齡、狀況及體型大小，以及受治療狀況之嚴重性。口服之典型每天建議劑量可由約1毫克/天至約500毫克/天，較好1毫克/天至200毫克/天，分二至四次分次劑量。

化療劑及/或放射治療可組合或結合以本發明化合物，依據列於許可作用物產物資料卡上所列之劑量及投藥流程而定，列於Physicians Desk Reference (PDR)，以及技藝中熟知之治療策略。下表2示出可用於本發明方法之某些示範的化療劑之劑量範圍及劑量療程。精藝者顯而易知，投予化療劑及/或放射治療，可依受治療之疾病及化療劑已知之作用及/或對該疾病之放射治療而變化。因此，依據精藝者之知識，治療策略(如劑量及投藥時間)可基於對病人投予化療劑(亦即抗贅瘤劑或放射劑)所觀察到之作用，且基於疾病對所投予之治療劑所觀察到之反應而予以變化。

表 2

示範之化療劑劑量及劑量療程

順氯氨鉑 (Cisplatin) :	50-100 毫克/米 ² ，每 4 週 (IV)*
卡鉑 (Carboplatin)	300-360 毫克/米 ² ，每 4 週 (IV)
泰特 (Taxotere) :	60-100 毫克/米 ² ，每 3 週 (IV)
吉西他濱 (Gemcitabine) :	750-1350 毫克/米 ² ，每 3 週 (IV)
泰素 (Taxol) :	65-175 毫克/米 ² ，每 3 週 (IV)

*(IV)-靜脈內

抗-雄激素作用物，抗-良性前列腺肥厚作用物，鉀道激動劑及生物作用物，可結合以本發明化合物，依據列於許可作用物產物資料卡上所列之劑量及投藥流程而定，列於 Physicians Desk Reference (PDR) 以及精藝者熟知之治療策略。精藝者顯而易知，投予化療劑及/或放射治療，可依接受治療之疾病及作用物對該疾病之已知作用而予以變化。同時，依據精藝者之知識，治療策略(如投藥之劑量及時間)可就所投予作用物在病人上所觀察到之作用，及基於疾病對所投予之治療劑所觀察到之反應而予以變化。

本發明另一方面是一種套組，其中含有治療有效劑量之至少一種式 I 化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，及醫藥上可接受之載劑，溶媒或稀釋劑。

又本發明另一方面是一種套組，其中含有某劑量的至少一種式 I 化合物，或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，及某劑量之至少一種額外的上列作用物，其中二種以上組份之量可生成欲求之治療作用。

上述套組可含有該組份，於一或多種容器內，而在該套組內。

本發明此中揭示的可由以下製劑及實例所示範，其不應構成對本揭示範圍之限制。另外的機制路徑及類似結構對精藝者應是顯而易知的。

當示出NMR數據， ^1H 光譜可在Varian VXR-200 (200 MHz, ^1H)，Varian Gemini-300 (300 MHz)或XL-400 (400 MHz)上獲得，且以ppm在 Me_4Si 下游以質子數，多重峰及Hz計之偶合常數附加地示出。當示出LC/MS數據，利用Applied Biosystems API-100質譜儀及Shimadzu SCL-10A LC管柱進行：Altech platinum C18，3微米，33毫米x7毫米ID；梯度流動：0分鐘-10% CH_3CN ，5分鐘-95% CH_3CN ，7分鐘-95% CH_3CN ，7.5分鐘-10% CH_3CN ，9分鐘-停止。示出滯留時間及所觀察之母離子。

以下溶劑及試劑可以其縮寫插入式示出：

薄層層析：TLC

乙酸乙酯：AcOEt或EtOAc

甲醇：MeOH

三氟醋酸酯：TFA

三乙胺：TEA

丁氧羰基：n-Boc或Boc

核磁共振光譜：NMR

液體層析質譜儀：LCMS

高解析質譜儀：HRMS

毫升：mL

毫莫耳：mmol

微升： μ l

克：g

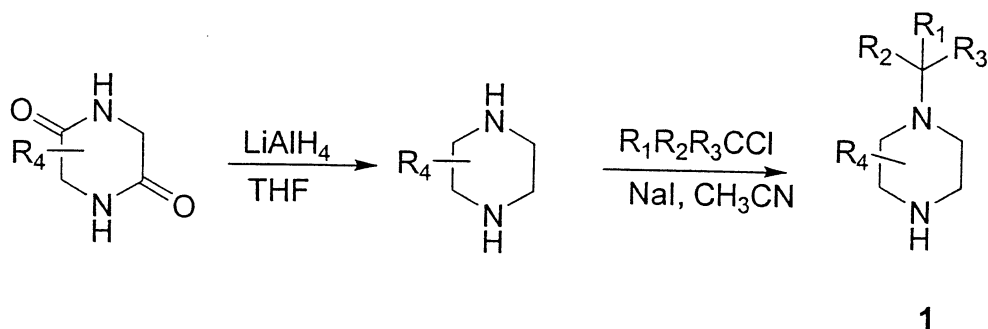
毫克：mg

室溫或rt (環境溫度)：約25℃。

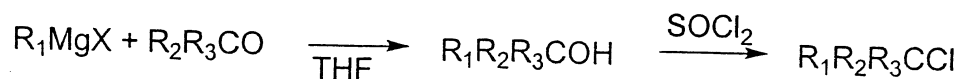
實例

式I化合物以精藝者已知之方法產生。供說明之過程示於以下代表性流程及實例中。這些製劑及實例不因此限制本揭示範圍。另外的機制路徑及類似結構是精藝者顯而易見的。由這些製法製作之某些化合物列於表1。如先前所述，化合物所有的異構物型式，均視為在本發明範圍之內。

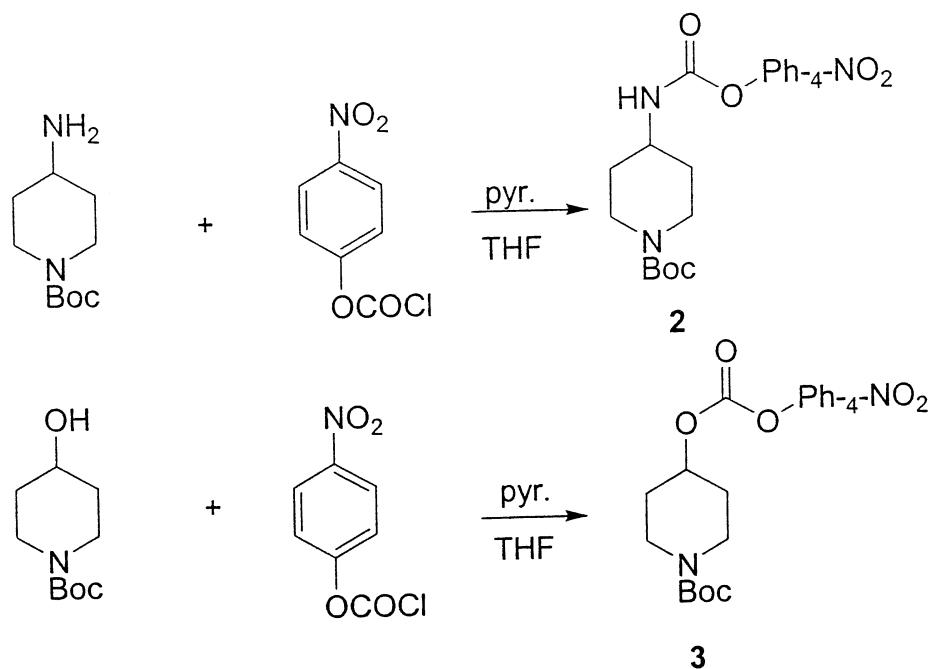
流程1



還原3-烷基-2,5-吡啶二酮可生成相當的吡啶。這些被區域選擇性烷化以生成化合物1。苺基氯之製備示於下。

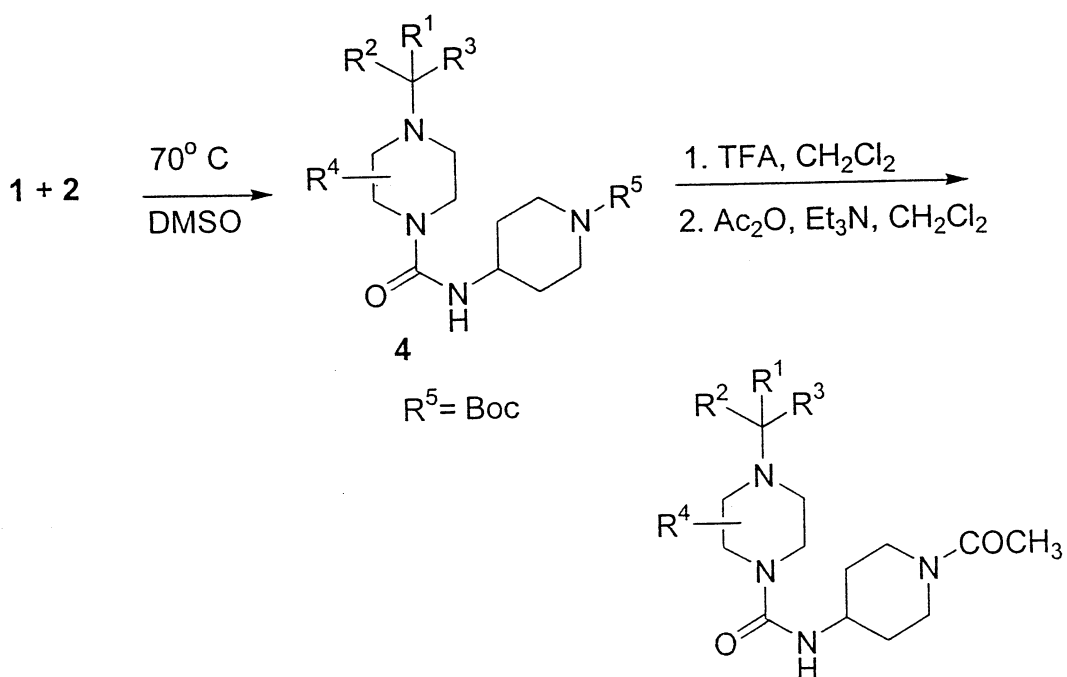


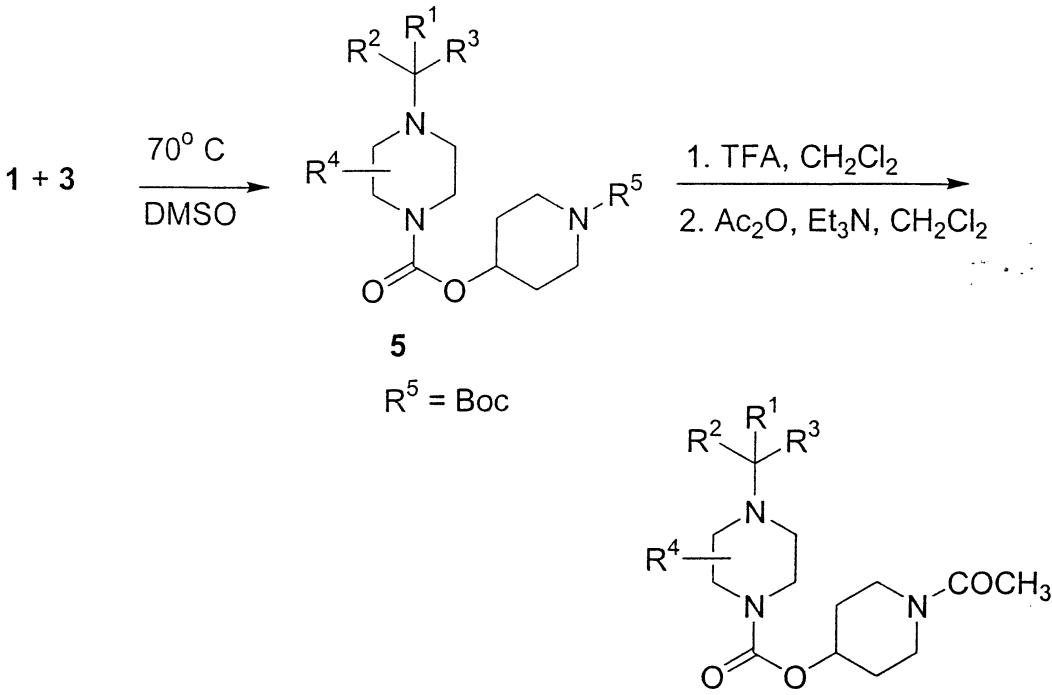
中間物2及3製備自商品化之前驅體，如下示。



哌啶類1，當混合以胺基甲酸酯2，可生成脲4。類似地，當哌啶混合以碳酸酯3，可生成胺基甲酸酯5。Boc-去保護作用繼之以乙醯化作用可生成終產物。

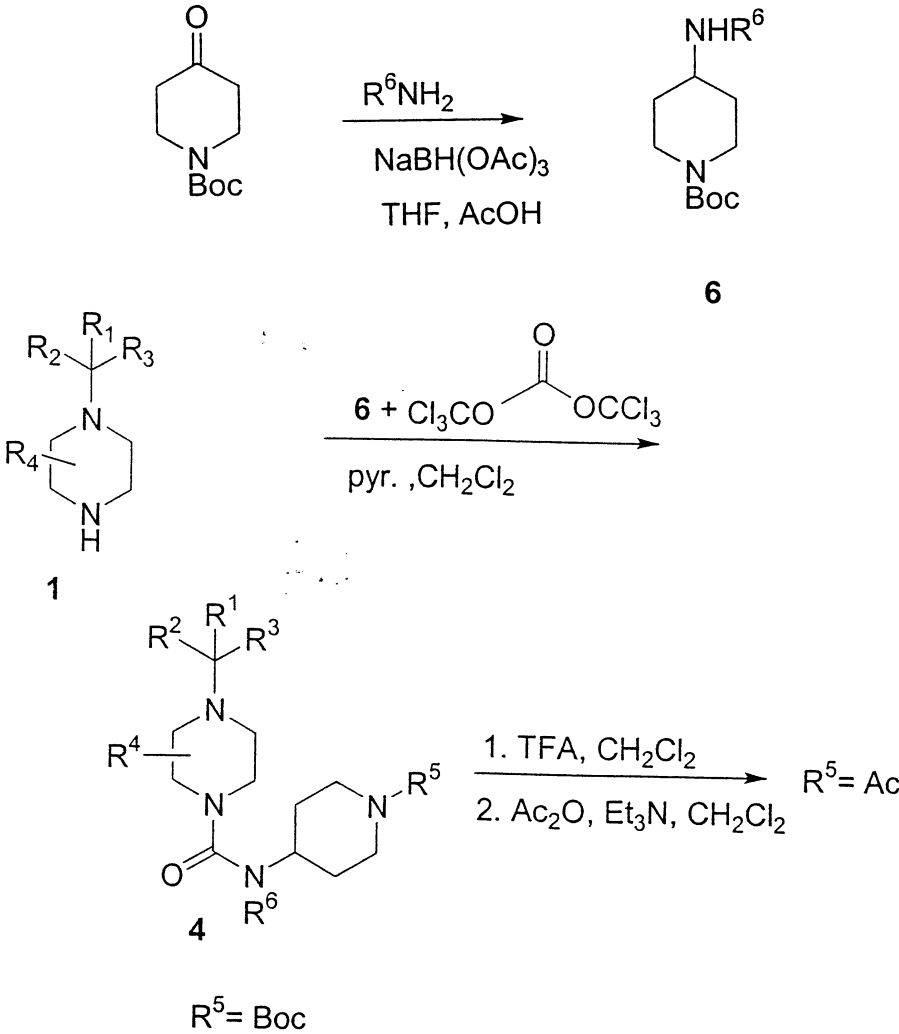
流程 2



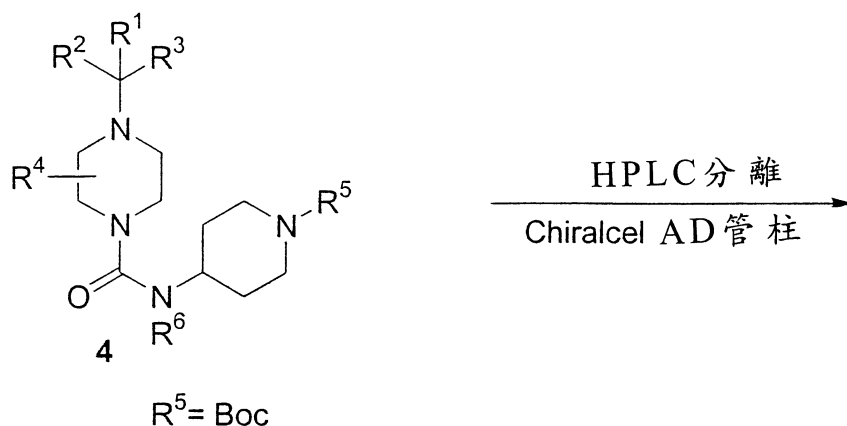


流程 3

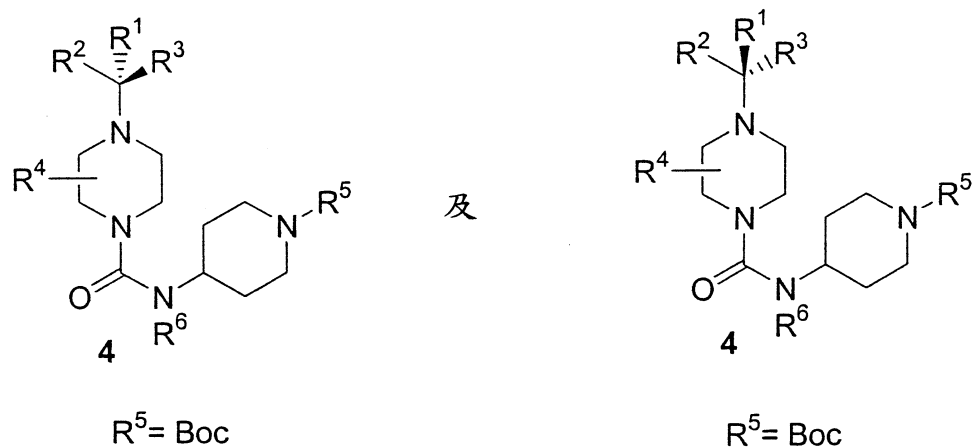
如下示製備烷化之脲。



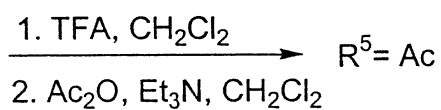
如下製備有不同 R_1 , R_2 及 R_3 基團之非對映體上純的化合物：



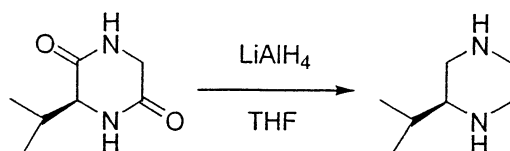
非對映立體異構混合物



純的非對映立體異構物



製備實例 1：



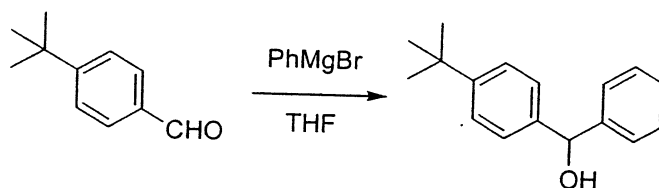
LiAlH_4 (1.0 M 於 THF, 300 毫升, 300 毫莫耳) 緩緩加至 (S)-3-異丙基-2,5-吡咯二酮 (11.0 克, 70 毫莫耳) 於 THF (200 毫升)

在 0℃，N₂下之攪拌混合物中。混合物攪拌及迴流 18 小時，冷卻至 0℃，再加入 H₂O (2 x 11.0 毫升) 及 15% NaOH (11.0 毫升)。加入 EtOAc (300 毫升)，混合物經塞里過濾，且濾塊以 EtOAc (4 x 100 毫升) 洗滌。溶劑蒸發，殘留物溶於 EtOAc (200 毫升)，在 Na₂SO₄ 上乾燥並過濾。溶劑蒸發可生成 7.73 克 (86%) 的固體。粗製的 (S)-2-異丙基哌啶可直接使用勿需純化。LCMS：MH⁺=129。

製備實例 2：

(S)-2-第三-丁基哌啶之製備基本上和製備實例 1 所示為相同步驟。油。LCMS：MH⁺=143。

製備實例 3：



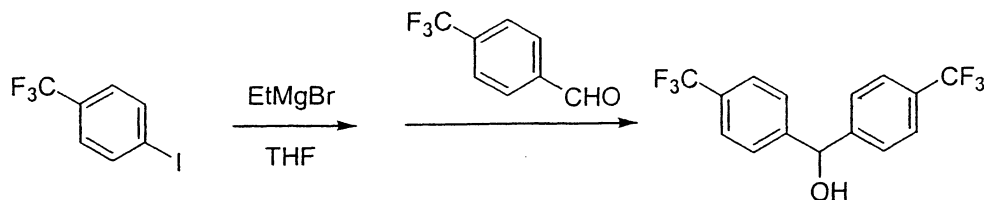
PhMgBr (1.0 M 於 THF，22.0 毫升，22 毫莫耳) 在 N₂ 及 0℃ 下加至 4-第三-丁基苯醛 (3.24 克，20 毫莫耳) 於無水 THF (20 毫升) 之攪拌溶液。混合物在 0℃ 下攪拌 10 分鐘，再於 25℃ 下 20 小時，倒入飽和的 NH₄Cl 水溶液 (300 毫升)，再以 CH₂Cl₂ 萃取 (3 x 100 毫升)。混合的萃取物在 Na₂SO₄ 上乾燥，過濾，且溶劑蒸發。層析 (矽膠/CH₂Cl₂) 可生成 3.80 克 (79%) 的固體。

製備實例 4 及 5：

基本上如製備實例 3 所示之相同步驟，可製備 4-三氟甲氧基二苯基甲醇 (製備實例 4) 及 4-三氟甲基二苯基甲醇 (製備

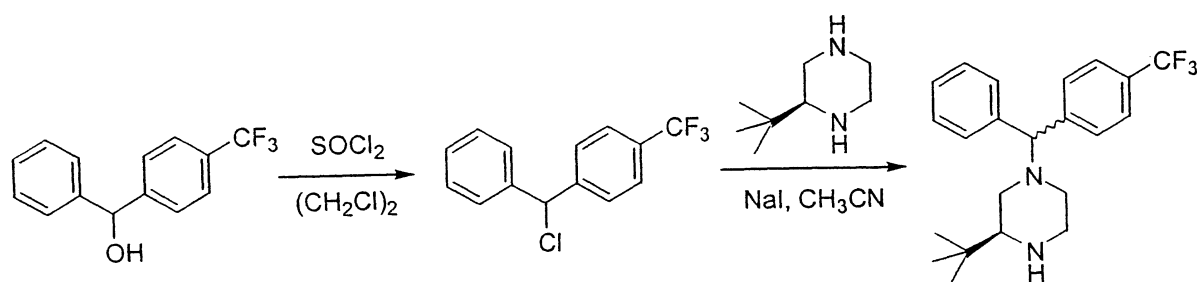
實例 5)。

製備實例 6：



EtMgBr (1.0 M 於 THF, 75 毫升, 75 毫莫耳) 在 N_2 下加至 4-碘苯並三氟化物 (13.6 克, 50 毫莫耳) 於無水 THF (50 毫升) 之溶液中。溶液在 25°C 下攪拌 1 小時, 再加入 4-三氟甲基苯醛 (8.70 克, 50 毫莫耳), 混合物在 25°C 下攪拌 17 小時, 再倒入飽和的 NH_4Cl 水溶液 (300 毫升) 中。混合物以 CH_2Cl_2 萃取 (5 x 100 毫升), 有機萃取物在 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾, 且溶劑蒸發。在矽膠上以 CH_2Cl_2 層析, 可生成 8.72 克 (55%) 的固體。

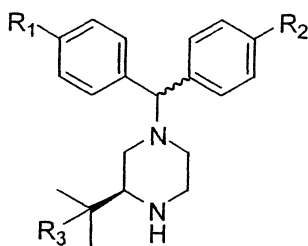
製備實例 7：



SOCl_2 (1.0 毫升) 加至 4-三氟甲基二苯基甲醇 (製備實例 5, 680 毫克, 2.7 毫莫耳) 於無水 1,2-二氯乙烷 (10 毫升) 之溶液中, 且混合物在 N_2 下迴流 3 小時。溶劑及殘留的 SOCl_2 蒸發, 且留下之油溶於無水 CH_3CN (5 毫升) 中, 並加至 (S)-2-第三-丁基哌啶 (300 毫克, 2.11 毫莫耳) 及 NaI (60 毫克, 0.4 毫莫耳) 之混合物中。反應混合物在 N_2 下攪拌及迴流 24 小時,

再倒入10% Na_2CO_3 水溶液中(50毫升)，並以 CH_2Cl_2 萃取(3 x 10毫升)。混合的萃取物在 Na_2SO_4 上乾燥，過濾，且溶劑蒸發，殘留物以快速層析純化，利用3% MeOH (10% NH_4OH) 於 CH_2Cl_2 可生成410毫克(52%)的蠟質。

製備實例 8-12：

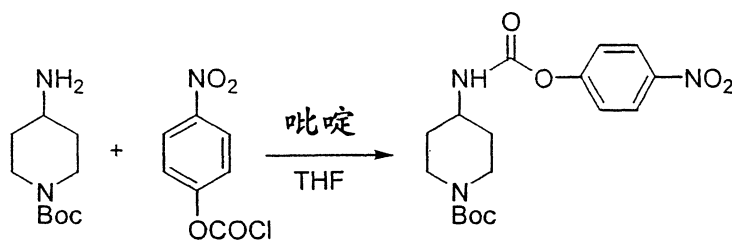


基本上如製備實例7所示之相同步驟，可製備示於下表3之化合物，其中 R_1 ， R_2 及 R_3 如所定義。

表 3

製備實例	R_1	R_2	R_3
8	H	H	H
9	H	Cl	H
10	CF_3	CF_3	CH_3
11	H	OCF_3	CH_3
12	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	CH_3

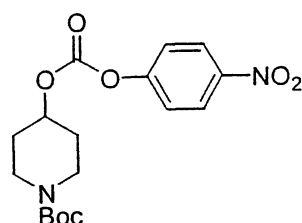
製備實例 13：



4-硝基苯基氯甲酸酯(4.84克，24毫莫耳)於20毫升無水 THF 之溶液，在 N_2 及 0°C 下加至 N-Boc-4-胺基吡啶(4.00克，

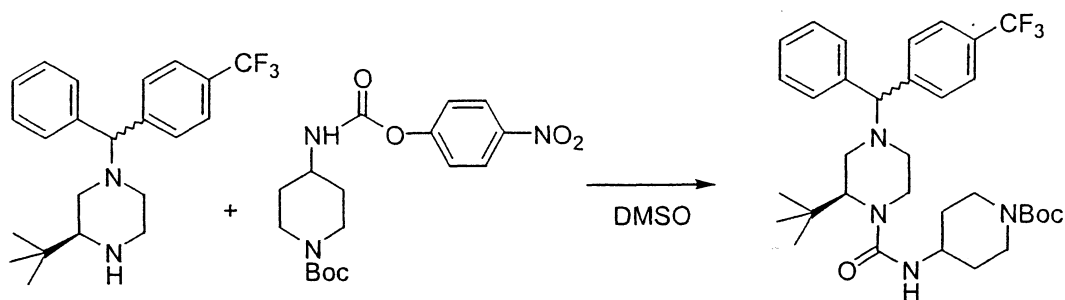
20毫莫耳)及吡啶(2.20克, 28毫莫耳)於40毫升無水THF之攪拌溶液中。混合物在0℃下攪拌10分鐘, 在25℃下2小時。加入EtOAc (300毫升)且混合物以飽和的NaHCO₃水溶液洗滌(5 x 80毫升)。有機層以Na₂SO₄乾燥, 過濾, 且溶劑蒸發。殘留物懸浮在1:1己烷/乙醚(200毫升)中, 再過濾, 自EtOAc (30毫升)中再結晶可生成1.48克(20%)的固體。LCMS: MH⁺ (-C₄H₉)=310。Mp=162-164℃。

製備實例 14:



此化合物之製備基本上如製備實例13所示之相同步驟。固體。LCMS: MH⁺ (-C₄H₉)=311。Mp=109-111℃。

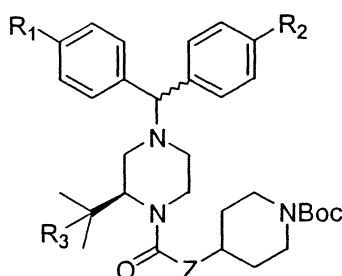
製備實例 15:



來自製備實例之產物(410毫克, 1.09毫莫耳)與來自製備實例之產物(440毫克, 1.20毫莫耳)溶於無水DMSO, 且溶液在N₂及70℃下攪拌20小時。溶液冷卻至rt, 加入乙醚(100毫升), 且溶液以10% NaOH洗滌(3 x 50毫升), 在Na₂SO₄上乾燥再過濾。溶劑蒸發, 殘留物在矽膠上層析, 以2.5%

MeOH (10% NH_4OH)於 CH_2Cl_2 進行。可得 606 毫克 (92%) 的固體。LCMS: $\text{MH}^+ = 603$ 。

製備實例 16-21:

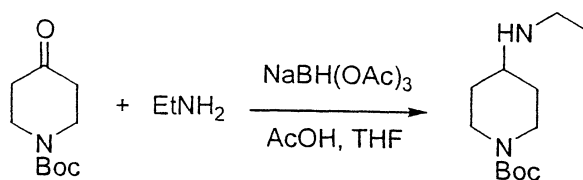


利用基本上如製備實例 15 所示之相同步驟，可製備下表 4 所示化合物。其中， R_1 ， R_2 ， R_3 及 Z 如所定義。

表 4

製備實例	R_1	R_2	R_3	Z
16	H	H	H	NH
17	H	Cl	H	NH
18	H	OCF_3	CH_3	NH
19	H	$\text{O}(\text{CH}_3)_3$	CH_3	NH
20	CF_3	CF_3	CH_3	NH
21	CF_3	CF_3	CH_3	O

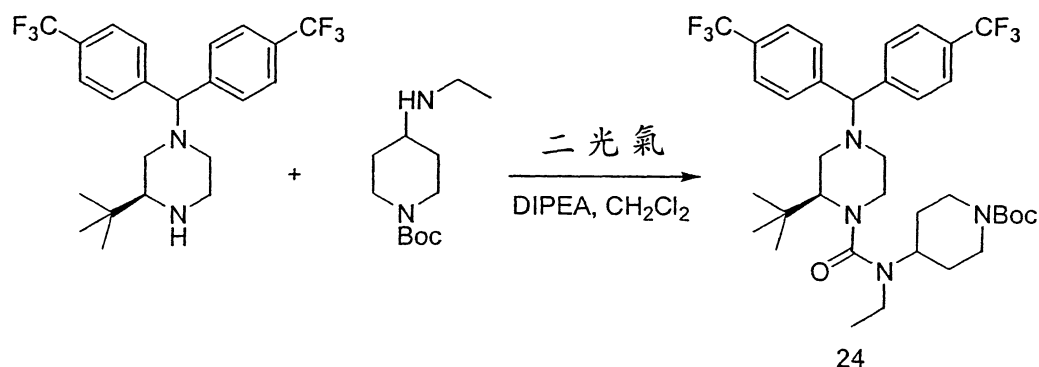
製備實例 22:



乙胺 (2.0 M 於 THF，20.0 毫升，20.0 毫莫耳) 溶液加至 N-Boc-4-哌啶酮 (3.00 克，15.0 毫莫耳)。加入醋酸 (2.0 毫升)，混合物攪拌 5 分鐘，再加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.22 克，20.0 毫莫

CC(=O)N1CCCCC1NCCNC(=O)OC(C)(C)C

製備實例 24：

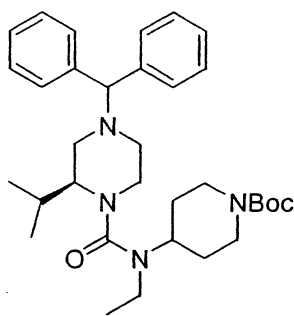


- 39 -

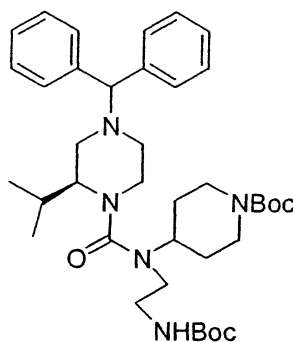
化，利用 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 層析，可生成 35 毫克 (12%) 的蠟質。LCMS： $\text{MH}^+=699$ 。

製備實例 25 及 26：

基本上如製備實例 24 所示之相同步驟，可製備下示之化合物。



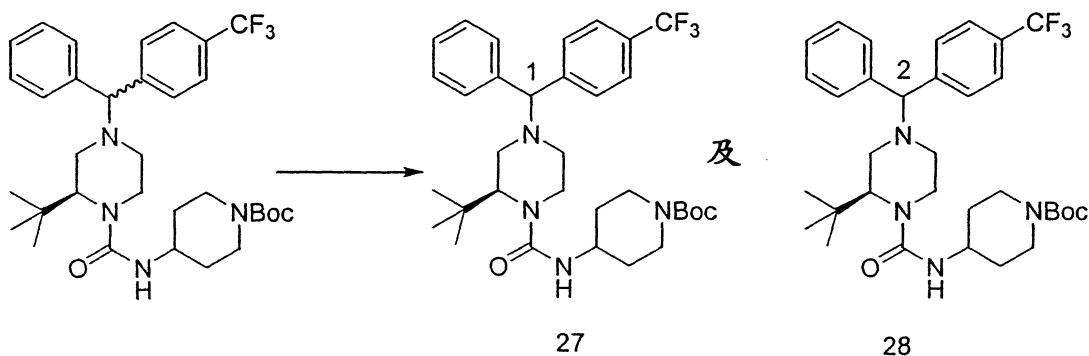
製備實例 25



製備實例 26

淺黃色蠟質，LMS： $\text{MH}^+=549$ 。

製備實例 27 及 28：



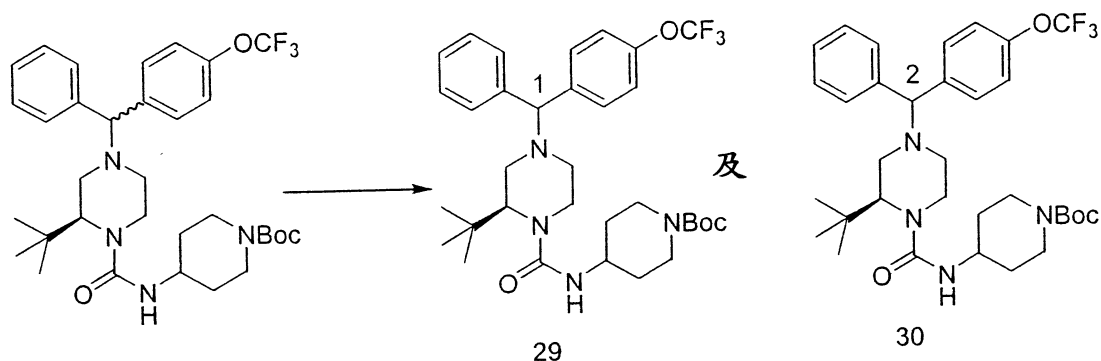
以上化合物經由製備實例產物之非對映立體異構物分離而製備，其中利用製備 HPLC，以 CHIRALPAK AD 管柱，使用 90:10 己烷:2-丙酮加上 0.2% 二乙胺為溶離劑。

製備實例 27：先溶離之異構物 (異構物 1)。固體。LCMS： $\text{MH}^+=603$ 。Mp=101-103°C。

製備實例 28：第二溶離之異構物 (異構物 2)。固體。LCMS

: $MH^+ = 603$ 。 $Mp = 114-116^\circ C$ 。

製備實例 29 及 30：

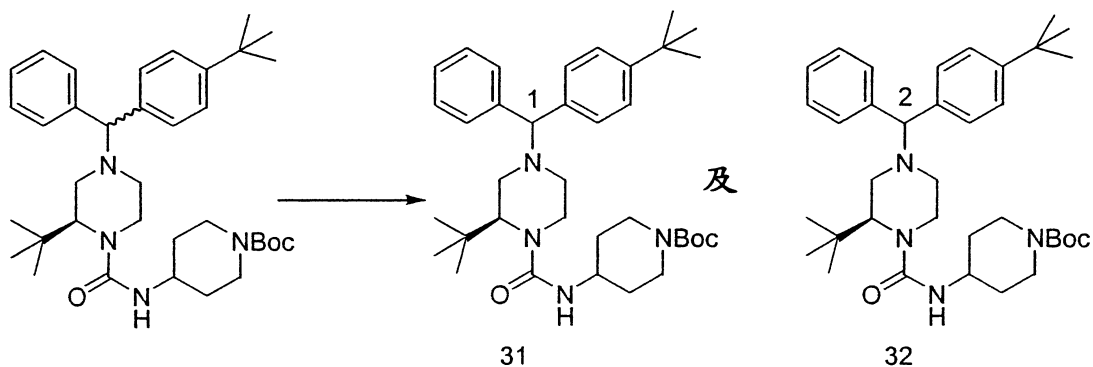


如製備實例 27 及 28 類似地製備。

製備實例 29：先溶離之異構物(異構物 1)。

製備實例 30：第二溶離之異構物(異構物 2)。

製備實例 31 及 32：

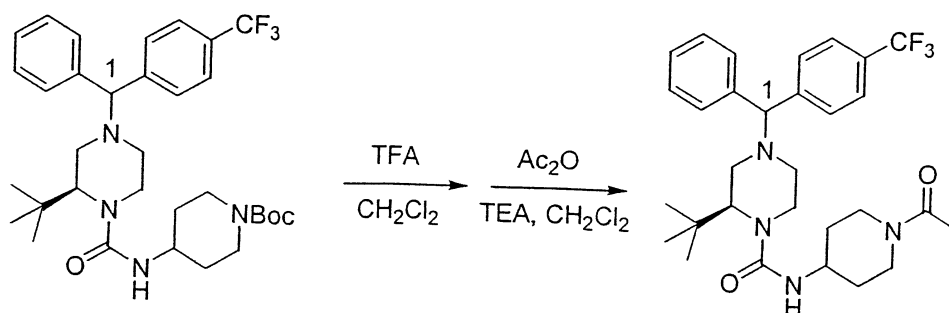


如製備實例 27 及 28 類似地製備。

製備實例 31：先溶離之異構物(異構物 1)。

製備實例 32：第二溶離之異構物(異構物 2)。

實例 1：

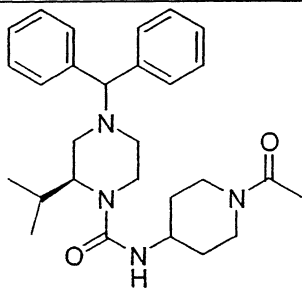
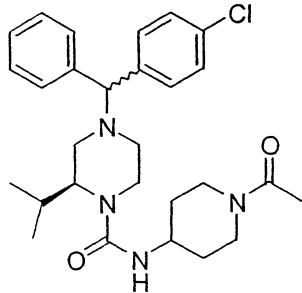


TFA (0.3 毫升) 加至 SM (200 毫克, 0.33 毫莫耳) 於無水 CH_2Cl_2 (3 毫升) 在 0°C 及 N_2 下之溶液中。混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘, 再加入 1.0 毫升 TFA, 並繼續攪拌, 在 0°C 下歷 50 分鐘。混合物倒入固體 K_2CO_3 (5 克), 加水 (50 毫升), 且混合物以 CH_2Cl_2 萃取 (4 x 10 毫升)。萃取物在 MgSO_4 上乾燥, 過濾, 且溶劑蒸發。殘留物溶於無水 CH_2Cl_2 (4 毫升) 中, 加入 Ac_2O (0.20 毫升) 及 TEA (0.40 毫升)。混合物在 N_2 下攪拌 24 小時, 倒入 10% Na_2CO_3 水溶液 (30 毫升), 以 CH_2Cl_2 萃取 (3 x 10 毫升)。混合的萃取物在 Na_2SO_4 上乾燥, 過濾, 且溶劑蒸發。殘留物以快速層析純化, 利用 3% MeOH (10% NH_4OH) 於 CH_2Cl_2 , 可生成 130 毫克 (72%) 的固體。LCMS: $\text{MH}^+ = 545$ 。Mp = $119-121^\circ\text{C}$ 。

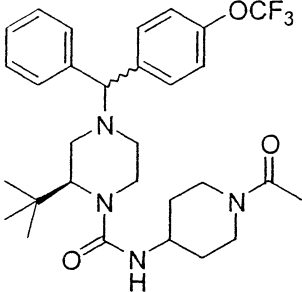
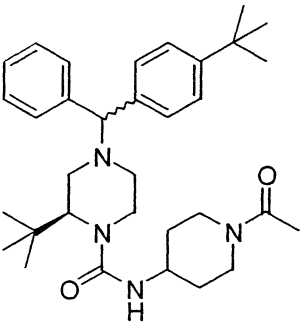
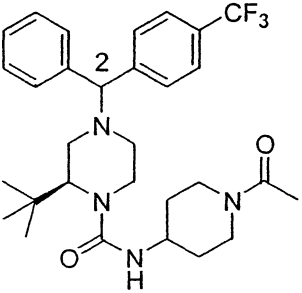
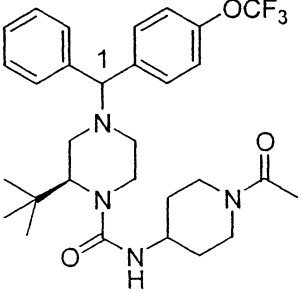
實例 2-15:

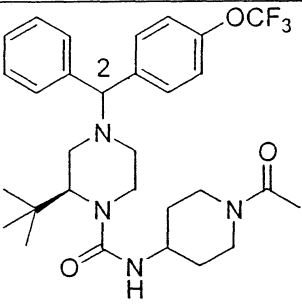
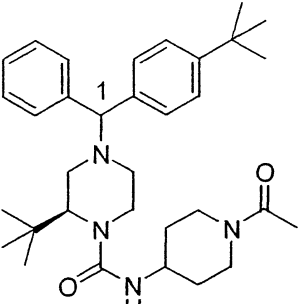
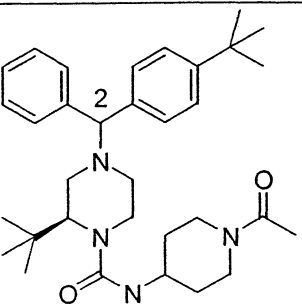
基本上如實例 1 所示之相同步驟, 可製備下表 5 之化合物。

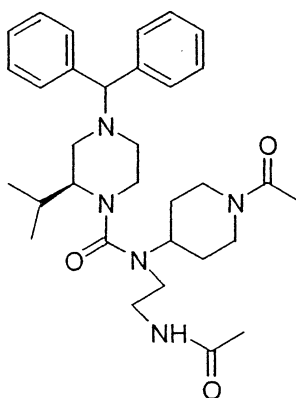
表 5

製備實例	化合物	數據
2		LCMS: $\text{MH}^+ = 463$ Mp = $102-104^\circ\text{C}$
3	 約 1:1 非對映立體 異構物混合物	LCMS: $\text{MH}^+ = 497$ Mp = $103-106^\circ\text{C}$

4	約1:1非對映立體 異構物混合物	LCMS: MH ⁺ = 545 Mp = 94-98°C
5		LCMS: MH ⁺ = 613 Mp = 132-135°C
6		LCMS: MH ⁺ = 614 Mp = 78-81°C
7		LCMS: MH ⁺ = 491 Mp = 58-61°C
8		LCMS: MH ⁺ = 641 Mp = 85-88°C

9	 約1:1非對映立體 異構物混合物	LCMS: $MH^+ = 561$ Mp = 100-107°C
10	 約1:1非對映立體 異構物混合物	LCMS: $MH^+ = 533$ Mp = 128-134°C
11	 異構物 2	LCMS: $MH^+ = 545$ Mp = 124-127°C
12	 異構物 1	LCMS: $MH^+ = 561$ Mp = 106-109°C

13	 異構物 2	LCMS: $MH^+ = 561$ Mp = 102-105°C
14	 異構物 1	LCMS: $MH^+ = 533$ Mp = 128-130°C
15	 異構物 2	LCMS: $MH^+ = 533$ Mp = 129-131°C

實例 16

此化合物製備自相當的前驅體(製備實例26)，基本上如實例1所示之相同方法。CMS： $MH^+=548$ 。Mp=90-92°C

本發明化合物可作為有用的17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型之抑制劑。此利用性可由以下分析證明。

生物學資料

17 β -羥基類固醇脫氫酶抑制作用資料方法

為製備人類重組體17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型，有人類17 β -HSD第3型穩定轉感之HEK-293細胞培養至匯合狀再回收其酵素。細胞再懸浮在分離緩衝溶液中(20 mM KH_2PO_4 ，1 mM EDTA，0.25 M蔗糖，1 mM PMSF，5微克/毫升抑肽素A，5微克/毫升抗痛素及5微克/毫升亮肽素)使濃度在 5.0×10^6 及 1.0×10^7 細胞/毫升之間。細胞在冰上音波震盪，利用微-超音波細胞瓦解器，輸出功率定在No.40，共四次10秒轉動。已打破之細胞再於4°C下以100,000 x g離心60分鐘，生成之團塊再懸浮，分裝至微量離心管，再貯於-80°C下。

為確保 ^{14}C -雄烯二酮轉化成 ^{14}C -羣酮，反應緩衝溶液(12.5 mM KH_2PO_4 ，1 mM EDTA)，NADPH輔因子(最終是1 mM)，受試化合物，17 β -HSD3酵素(30微克蛋白質)及 ^{14}C -雄烯二酮受質(100 nM，2.7毫微居里/管)加至13 x 100硼矽玻璃管內，使每管之總量為0.5毫升。管再置於預加溫之37°C水浴中歷30分鐘。反應加1毫升乙酸乙酯中止，管再於4°C下以3000 rpm離心20分鐘，在桌上型離心機中進行，再於乾冰-甲醇浴中快速冷凍。醚層傾入另一玻璃管中，再利用壓縮氮氣蒸乾。樣品再懸浮於氯仿中(20毫升)，並滴入矽石G60

薄層層析板上。板置氯仿：乙酸乙酯(3:1)中可分出¹⁴C-雄烯二酮受質及¹⁴C-羣酮產物。板乾燥，曝光一夜，掃描並在FUJI FLA2000磷顯影器上定量。

本發明化合物呈現17 β -羥基類固醇脫氫酶第3型抑制活性範圍，由約0.005 nM至約>100 nM。本發明許多化合物具有約0.005 nM至10 nM範圍內之結合活性。

雖然本發明已配合上示特殊具體實例加以描述，許多變化，修飾及其他變型對精藝者而言均是顯而易見的。所有此種變化，修飾及變型均屬於本發明範圍及精義內。

伍、中文發明摘要：

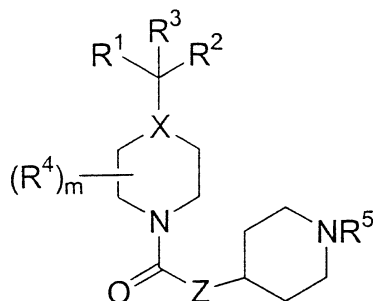
在許多具體實例中，本發明提出充作 17β -羥基類固醇脫氫酶第3型抑制劑之新一類化合物，此化合物之製法，含有一或多種此化合物之醫藥組合物，製備含有一或多種此化合物之醫藥調配物之方法，以及治療、預防、抑制或紓緩一或多種與 17β -羥基類固醇脫氫酶第3型抑制劑有關之疾病之方法，此方法是利用此化合物或醫藥組合物。

陸、英文發明摘要：

In its many embodiments, the present invention provides a novel class of compounds as inhibitors of type 3 17β -hydroxysteroid dehydrogenase, methods of preparing such compounds, pharmaceutical compositions containing one or more such compounds, methods of preparing pharmaceutical formulations comprising one or more such compounds, and methods of treatment, prevention, inhibition, or amelioration of one or more diseases associated with type 3 17β -hydroxysteroid dehydrogenase using such compounds or pharmaceutical compositions.

拾、申請專利範圍：

1. 一種由以下結構式代表之化合物：



式 I

其中：

X是CH或N；

Z是O或N(R⁶)；

R¹及R²可相同或不同，各自獨立地選自由芳基，雜芳基，芳烷基及雜芳烷基組成之群中，其中該芳基，雜芳基，芳烷基及雜芳烷基各自可未經取代或視所需獨立地為一或多個基團取代，其可相同或不同，各基團獨立地選自由鹵，烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，雜芳烷基，環烷基，雜環基，CF₃，CN，-OCF₃，-OR⁶，-C(O)R⁷，-NR⁶R⁷，-C(O)OR⁶，-C(O)NR⁶R⁷，-SR⁶，-S(O₂)R⁷，-S(O₂)NR⁶R⁷，-N(R⁶)S(O₂)R⁷，-N(R⁶)C(O₂)R⁷及-N(R⁶)C(O)NR⁶R⁷組成之群中；

R³是H或-OR⁶，限制條件為當X是N，R³不為-OR⁶；

R⁴選自由H，烷基，芳基，環烷基，芳烷基，雜芳基，雜芳烷基及雜環基組成之群中；

m是由0至4之整數，且當m超過1時，R⁴基可相同或不

同，且可獨立地選擇；

R^5 是 $-C(O)R^7$ 或 $-S(O_2)R^7$ ；

R^6 是選自由 H，烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，雜芳烷基，環烷基及雜環基組成之群，其中該烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，雜芳烷基，環烷基及雜環基各自可未經取代或視所需獨立地為一或多個基團所取代，其可相同或不同，各基團獨立地選自由鹵，烷基，芳基，環烷基， CF_3 ， OCF_3 ，CN， $-OR^7$ ， $-NHR^7$ ， $-N(R^7)_2$ ， $-CH_2OR^7$ ， $-C(O)R^7$ ， $-C(O)OR^7$ ， $-C(O)NHR^7$ ， $-C(O)N(R^7)_2$ ， $-SR^7$ ， $-S(O_2)R^7$ ， $-S(O_2)NHR^7$ ， $-S(O_2)N(R^7)_2$ ， $-N(R^7)S(O_2)R^7$ ， $-N(R^7)C(O)R^7$ ， $-N(R^7)C(O)NHR^7$ 及 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 組成之群中；且

R^7 是選自由烷基，芳基，雜芳基，芳烷基，雜芳烷基， $-OR^6$ ， $-NHR^6$ 及 $-N(R^6)_2$ 組成之群，其中該烷基，雜芳烷基，芳基，雜芳基及芳烷基各自可未經取代，或視所需為一或多個基團所取代，其可相同或不同，各基團可獨立地選自由鹵，烷基，芳基，環烷基、 CF_3 ， OCF_3 ，CN， $-OR^6$ ， $-NHR^6$ ， $-N(R^6)_2$ ， $-CH_2OR^6$ ， $-C(O)OR^6$ ， $-C(O)NHR^6$ ， $-C(O)N(R^6)_2$ ， $-SR^6$ ， $-S(O_2)R^6$ ， $-S(O_2)NHR^6$ ， $-S(O_2)N(R^6)_2$ ， $-N(R^6)S(O_2)R^6$ ， $-N(R^6)C(O)R^6$ ， $-N(R^7)C(O)NHR^6$ 及 $-N(R^7)C(O)N(R^7)_2$ 組成之群，進一步地其中二個 R^6 或二個 R^7 基團分別在 $-N(R^6)_2$ 及 $-N(R^7)_2$ 基團可相同或不同，且獨立地選擇，又進一步其中在芳基或雜芳基上任二個相鄰的烷基取代基可連接在一起形成

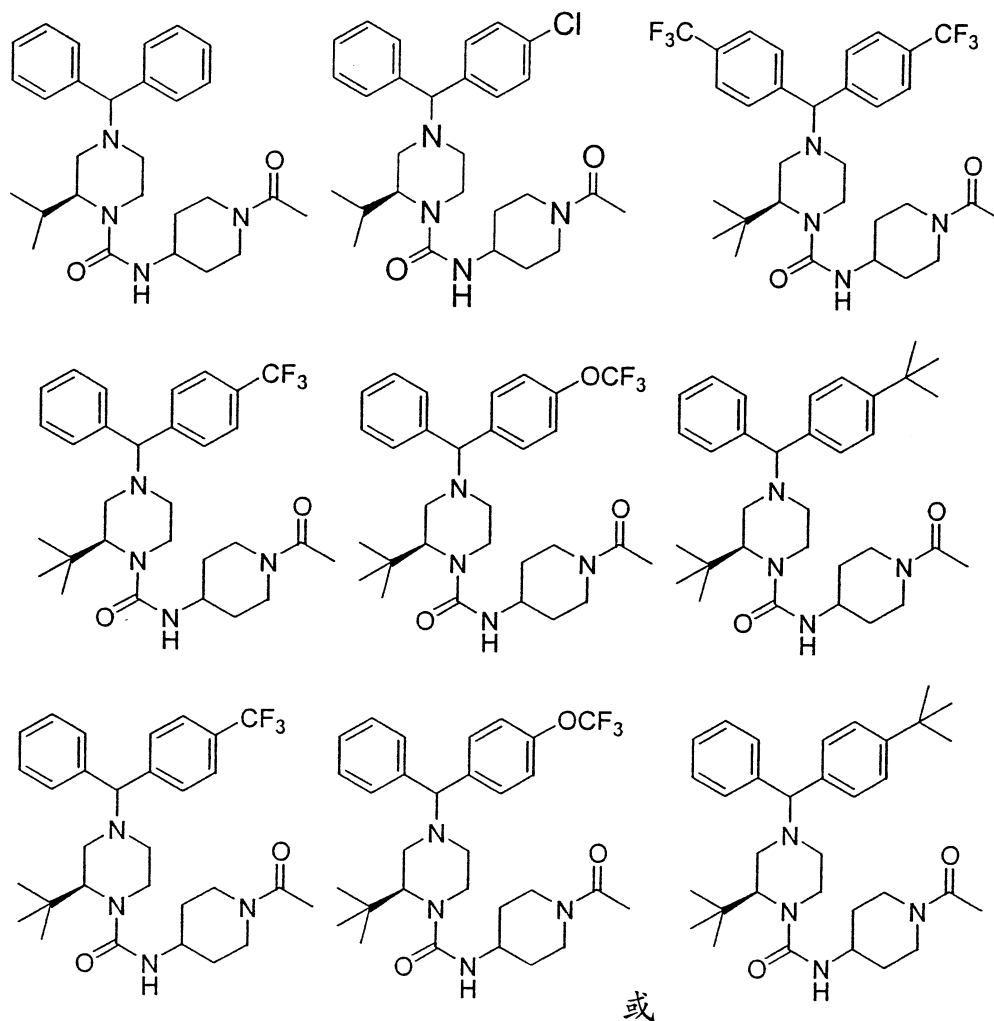
亞甲二氧基或亞乙二氧基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中X是N。
3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Z是O，
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Z是N(R⁶)。
5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹及R²可相同且係芳基或雜芳基，其中該芳基及雜芳基各自可未經取代或視所需獨立地為一或多個基團所取代，其可相同或不同，各基團係獨立地選自由鹵，烷基，-CF₃，-CN，-OCF₃，-OR⁶，-C(O)R⁷及-C(O)OR⁶組成之群。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R³是H。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴是H。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁵是-C(O)R⁷或-S(O₂)R⁷。
9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，其中R⁵是-C(O)R⁷。
10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁶選自由H，烷基，芳基，-CF₃，-C(O)R⁷及-S(O₂)R⁷組成之群中。
11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其中R⁶是H，甲基或CF₃。
12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁷選自由烷基，芳烷基及芳基組成之群中。
13. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中R⁶是H。
14. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R¹及R²相同，且為苯基，其中該二個苯基係未經取代的。
15. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其中R¹是未經取代的

苯基，且 R^2 是苯基為一或多個選自由鹵，烷基， $-CF_3$ ， $-OCF_3$ 及 $-C(O)R^7$ 組成之群中之基團所取代。

16. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其中 R^7 是烷基。

17. 一種下式化合物：



或其異構物，或該化合物或該異構物之醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

18. 根據申請專利範圍第1項之化合物，可用於抑制 17β -羥基類固醇脫氫酶第3型。

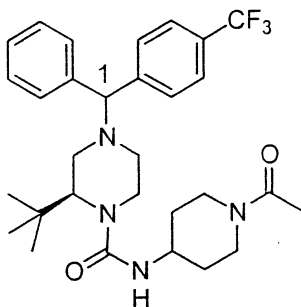
19. 根據申請專利範圍第1項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物，可用於治療或預防雄激素依賴疾病。

20. 根據申請專利範圍第19項之化合物，其中該雄激素依賴疾病是前列腺癌，良性前列腺肥厚，前列腺上皮內贅瘤，多毛症，痤瘡，雄性禿或多囊性卵巢症候群。
21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，可用於組合以至少一種抗雄性激素作用物，以治療或預防雄性激素依賴疾病。
22. 根據申請專利範圍第21項之化合物，其中該抗雄性激素作用物選自由5 α -還原酶1型及/或2型之抑制劑，氟它麥(flutamide)，尼可它麥(nicalutamide)，雙卡它麥(bicalutamide)，LHRH激動劑，LHRH拮抗劑，17 α -羥化酶/C17-20裂解酶之抑制劑，及17 β -羥基類固醇脫氫酶第5型及17 β -羥基類固醇脫氫酶/17 β -氧還酶同功酶之抑制劑組成之群中。
23. 根據申請專利範圍第1項之化合物，可用於組合或結合以至少一種可用於治療或預防良性前列腺肥厚之作用物，以治療或預防良性前列腺肥厚。
24. 根據申請專利範圍第23項之化合物，其中可用於治療或預防良性前列腺肥厚之作用物是 α -1腎上腺素能拮抗劑，選自坦蘇辛(tamsulosin)或四唑辛(terazosin)。
25. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其可用於組合或結合以至少一種抗-禿髮作用物以治療或預防落髮。
26. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其中的抗-禿髮作用物是鉀道激動劑或5 α -還原酶抑制劑。
27. 根據申請專利範圍第26項之化合物，其中的鉀道激動劑

是長壓定(minoxidil)或KC-516。

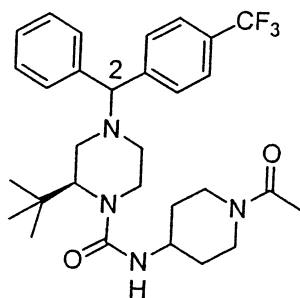
28. 根據申請專利範圍第26項之化合物，其中的5 α -還原酶抑制劑是非那雄胺(finasteride)或達他特來(dutasteride)。
29. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其可組合或結合以有效劑量之至少一種治療方法，其選自由化療劑，生物作用物，手術及放射治療組成之群中以治療或預防增殖性疾病。
30. 根據申請專利範圍第29項之化合物，其中該增殖性疾病選自由肺癌、胰臟癌、結腸癌、腎臟癌、骨髓樣白血病、甲狀腺濾泡癌、骨髓發育不良症候群(MDS)、膀胱癌、上皮癌、黑色素瘤、乳癌、卵巢癌及前列腺癌組成之群中。
31. 一種醫藥組合物，其中含有治療有效劑量之至少一種根據申請專利範圍第1項之化合物，並組合以至少一種醫藥上可接受之載劑。
32. 根據申請專利範圍第31項之醫藥組合物，其另外含有一或多種作用物，選自由5 α -還原酶第1型之抑制劑，5 α -還原酶第2型之抑制劑，氟它麥，尼可它麥，雙卡它麥，LHRH激動劑，LHRH拮抗劑，17 α -羥化酶/C17-20裂解酶之抑制劑，17 β -羥基類固醇脫氫酶第5型之抑制劑，17 β -羥基類固醇脫氫酶/17 β -氧還酶同功酶，坦蘇辛，四唑辛，鉀道激動劑，5 α -還原酶抑制劑，化療劑及生物作用物組成之群中，視所需組合以至少一種選自手術及放射治療之方法。

33. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有以下結構：



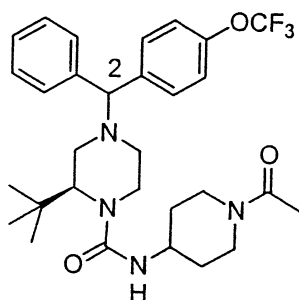
或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

34. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有以下結構：



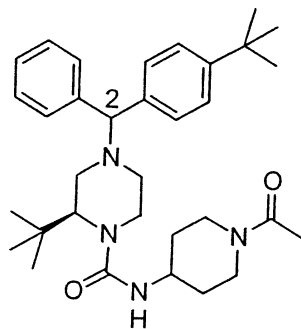
或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

35. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有以下結構：



或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

36. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其具有以下結構：



或其醫藥上可接受的鹽或溶劑化物。

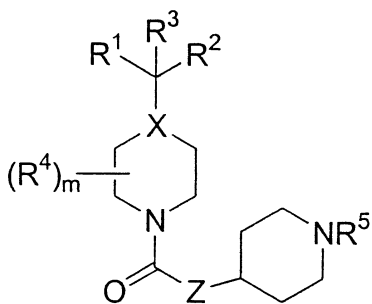
37. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係呈純化型式。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



式 I