

408127

公告本

申請日期	83.09.03
案 號	Int·Cl ⁶ 83108128
類 別	C07J 9/60, A61K 31/575

Int·Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明
新 型 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	雄烯酮
	英 文	"ANDROSTENONES"
二、發明 人 創 作	姓 名	1.肯尼斯·威廉·巴奇洛 2.史帝芬·維諾·法耶
	國 籍	1.英國 2.美國
	住、居所	1.美國北卡洛萊納州研究三角公園市伍母爾路葛蘭素公司 2.美國北卡洛萊納州研究三角公園市伍母爾路葛蘭素公司
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商葛蘭素公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國北卡洛萊納州研究三角公園市伍母爾路
	代 表 人 名 姓	沙瓦拓·爾·康特

408127

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

408127

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期：1993.09.17 案號：08/123,280 有 無主張優先權
 美 1993.10.12 08/136,515

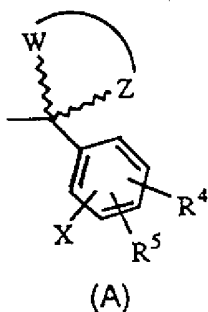
有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (5⁴⁰⁸¹²⁷)



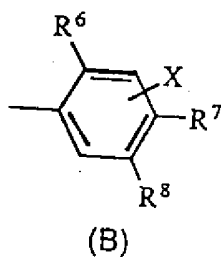
其中 R^4 及 R^5 各為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、
 氟基、鹵原子、苯基 (視情況可被 1 個或以上鹵原子取代)
)，或者當 R^4 及 R^5 在相鄰碳上時，可聯合形成稠合 5，6
 或 7 員環，其視情況可含有一個或以上氧或硫原子；

W 及 Z 為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成飽和 3 至
 12 員環系統，其視情況：

- 1) 可取代以 1 個或以上低碳烷基，
- 2) 含有氧或硫原子，
- 3) 該 3 至 12 員環之二該伸烷基與一 (C_{1-6}) 伸烷基聯合形
 成雙環系統；以及

X 為氫或鹵原子；

或者為 (B)：



其中 R^8 為三氟甲基、苯基 (視情況可被 1 個或以上鹵原子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

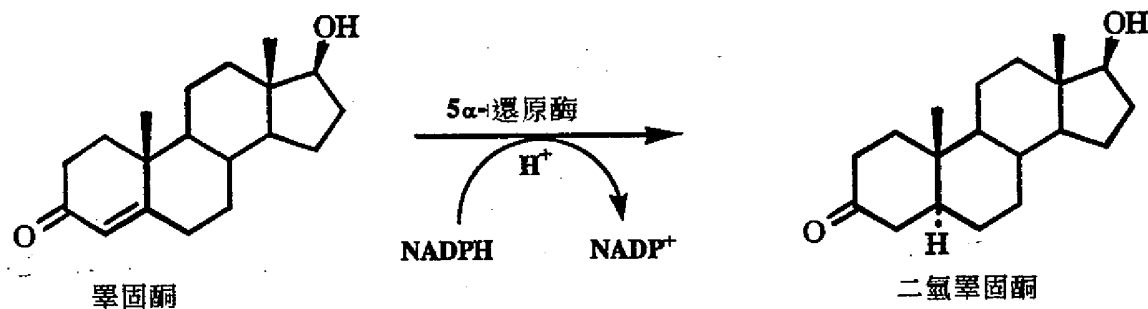
線

五、發明說明(1)

本發明係關於特殊的 17β -苯胺醯-4-氮雜- 5α -雄固-1-烯-3-酮衍生物，其為1及2型人類 5α -還原酶之強效及選擇性雙重抑制劑。

發明之背景

雄激素在雄性及雌性動物體內負責許多生理功能。雄激素之作用由雄激素反應性細胞中被表現之特異性細胞內激素受體所媒介。睪固酮，為主要的循環雄激素，在腦下腺衍生之黃體激素(LH)刺激下，由睪丸之Leydig氏細胞分泌。不過在一些標靶組織諸如前列腺及皮膚中，為了實施雄激素作用，需要將睪固酮之4,5雙鍵還原，形成二氫睪固酮(DHT)。如圖A所示，標靶組織中之類固醇 5α -還原酶催化睪固酮以NADPH依賴模式轉變成DHT。



圖式 A

經由研究類固醇 5α -還原酶缺乏病人(其具退化的前列腺以及不會罹患普通痤瘡或男性型禿髮)，現已明白在此等標靶組織需以DHT做為催動劑(見McGinley, J. et al., The New England J. of Medicine, 300, 1233 (1979))。因此，在此等標靶組織中抑制睪固酮轉變成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

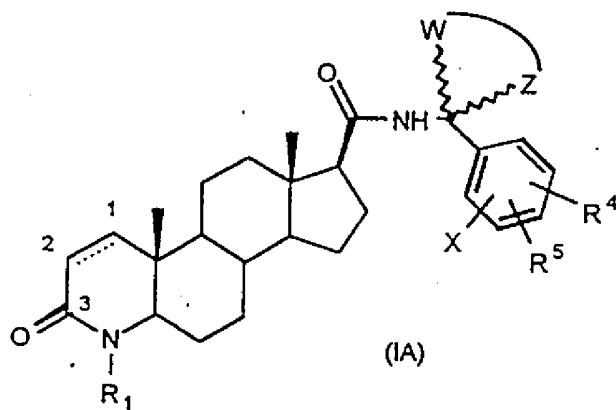
訂

線

五、發明說明(9)

子)，或分枝(C₄₋₇)烷基；以及R⁷與R⁸之一為三氟甲基、鹵原子、苯基(視情況可取代以1個或以上鹵原子)或分枝(C₄₋₇)烷基，而另一為氫或鹵原子。在式(I)化合物之再一群中，碳1及2藉雙鍵連接。

式(1)化合物之一特殊群為式(IA)化合物：



其中碳1及2藉單鍵或雙鍵連接在一起；

R¹為氫或甲基；

其中R⁴及R⁵各為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、氨基、鹵原子、苯基(視情況可被1個或以上鹵原子取代)，或者當R⁴及R⁵在相鄰碳上時，可聯合形成稠合5，6或7員環，其視情況可含有一個或以上氧或硫原子；

W及Z為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成飽和3至12員環系統，其視情況：

- 1) 可取代以1個或以上低碳烷基，
- 2) 含有氧或硫原子，
- 3) 該3至12員環之二該伸烷基與一(C₁₋₆)伸烷基聯合形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

DHT 被預期在治療各種雄激素反應性疾病，例如良性前列腺肥大症、前列腺癌、痤瘡、雄性型禿髮及多毛症上有用。

此外，最近已發現在人體中 5α -還原酶有二種異構酶，其在組織分佈，對睪固酮之親和力，pH模式及對抑制劑之敏感度上皆不同（見Russel, D.W. et al., J. Clin. Invest., 89, 293 (1992); Russell, D.W. et al., Nature, 354, 159 (1991)）。Imperato-McGinley 所研究之類固醇 5α -還原酶缺乏病人為缺乏第2型 5α -還原酶（Russell, D.W. et al., J. Clin. Invest., 90, 799 (1992); Russell, D.W. et al., New England J. Med., 327, 1216 (1992)），其為前列腺中之主要異構酶，而第1型異構酶主要存在於皮膚中。 5α -還原酶之二型異構酶之特異雙重抑制劑之相對效價視被治療之疾病之類型（良性前列腺肥大，前列腺癌，痤瘡、男性型禿髮或多毛症）以及疾病之階段（預防或治療）及在欲治療病人體內預期會發生之副作用（例如治療青春期男性之普通痤瘡時）而定。

睪固酮 5α -還原酶抑制劑 [下文稱為 5α -還原酶抑制劑] 由於具有有價值的治療潛力，所以曾為世界性積極研究的主題。例如見：Hsia, S and Voight, W., J. Invest. Derm., 62, 224 (1973); Robaire, B. et al., J. Steroid Biochem., 8, 307 (1977); Petrow, V. et al., Steroids, 38, 121 (1981); Liang, T. et

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

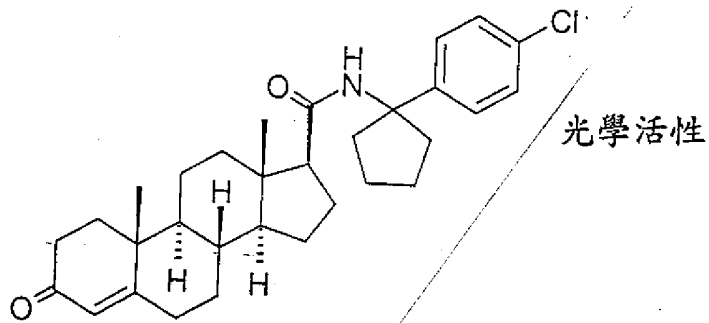
錄

408127

89年4月26日 修正
補充

第83108128號專利申請案
中文補充說明書(89年4月)

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮或其水合
物之物化數據。



元素分析：計算值 C 75.35 H 8.16 N 2.83；實際值 C 75.29, H 8.23,
N 2.76

熔 點：112-115°C

五、發明說明(3)

al., J. Steroid Biochem., 19, 385 (1983); Holt, D. et al., J. Med. Chem., 33, 937 (1990); U.S. Patent No. 4,377,584, U.S. Patent No. 4,760,071 以及 U.S. Patent No. 5,017,568。二種特別有潛力的 5α -還原酶抑制劑為 MK-906 (默克出品), 一般名為 finasteride, 商品名為 Proscar; 以及 SKF-105657 (Smithkline Beecham出品), 如圖 B 所示:

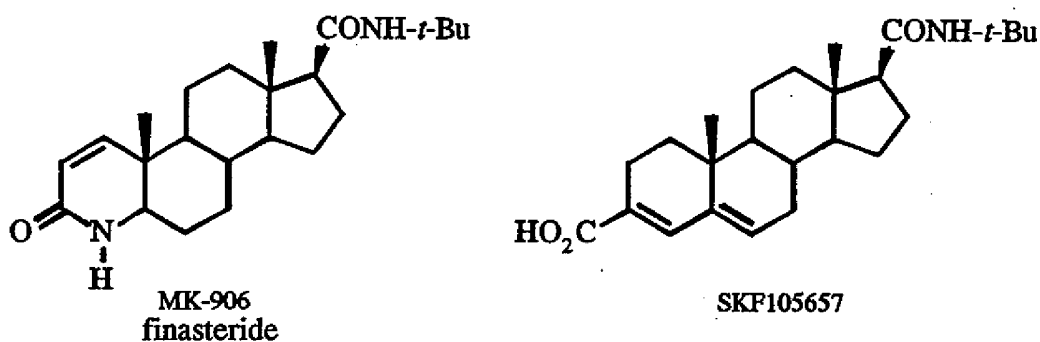


圖 B

牛腎上腺及豬顆粒細胞之 3β -羥基- Δ^5 -類固醇去氫酶 / 3-酮基- Δ^5 -類固醇異構酶 (3BHSD) 會被圖 C 所示之 4-氮雜類固醇衍生物 4-MA 強力抑制, 但不會被藥物 finasteride 抑制。

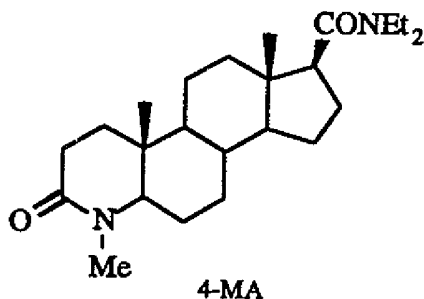


圖 C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)


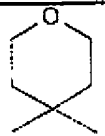
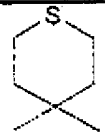
裝

訂

線

86年3月20日 修正
補充

G1074 實例

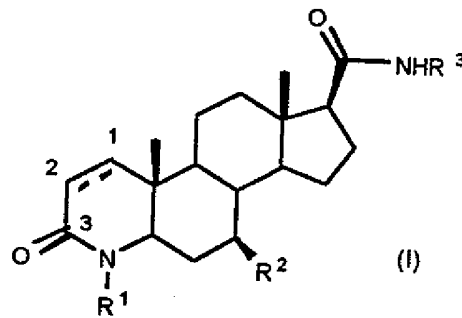
實例		R ¹	R ²	R ⁴ R ⁵	X	C _{1,2}	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	環戊基	H	H	4-Cl	H	CH ₂ CH ₂	-	-	-
2	環戊基	CH ₃	H	4-Cl	H	CH ₂ CH ₂	-	-	-
3	環戊基	H	H	4-Cl	H	CH=CH	-	-	-
4	環戊基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
5	環己基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
6	環己基	H	H	4-Cl	H	CH=CH	-	-	-
7	環戊基	H	H	4-CF ₃	H	CH=CH	-	-	-
8	環戊基	H	H	4-(甲基)	H	CH=CH	-	-	-
9	環戊基	H	H	4-F	H	CH=CH	-	-	-
10	環己基	H	H	4-F	H	CH=CH	-	-	-
11	環己基	H	H	4-(甲基)	H	CH=CH	-	-	-
12	環己基	H	H	-OCH ₂ O-	H	CH=CH	-	-	-
13	環庚基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
14	 4-四氫-吡喃基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
15	環丙基	H	H	2,4-Cl ₂	H	CH=CH	-	-	-
16	2,2-Et ₂ -環丙基	H	H	4-CF ₃	H	CH=CH	-	-	-
17	4,4-Me ₂ -環己基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
18	4-丁基-環-己基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
19	環庚基 ^l	H	H	3-CF ₃	H	CH=CH	-	-	-
20		H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
21	2,2-(乙基) ₂ -環丙基	H	H	4-苯基	H	CH=CH	-	-	-
22	-	H	H	-	H	CH ₂ CH ₂	CF ₃	H	CF ₃

五、發明說明 (4)

(Tan, C.H.; Fong, C.Y.; Chan, W.K. Biochem. Biophys. Res. Comm., 144, 166 (1987)以及 Brandt, M.; Levy, M.A. Biochemistry, 28, 140 (1989)), 以及 3BHS D 在類固醇生合成上的重要角色 (Potts, G.O. et al., Steroids, 32, 257 (1978))暗示第 1 及 2 型 5α -還原酶之最佳抑制劑亦應對人類腎上腺 3BHS D 具選擇性。某些 4-氮雜類固醇諸如 4-MA 具有肝毒性之報告更加強了 5α -還原酶抑制劑具選擇性之重要性 (McConnell, J.D. The Prostate Suppl., 3, 49 (1990) 及 Rasmusson, G.H. et al. J. Med. Chem., 27, 1690 (1984))。

發明之簡要說明

本發明之一態樣為提供如式 (I) 之化合物：



其中碳 1 及碳 2 不是藉單鍵就是藉雙鍵連接；

R^1 為氫或甲基；

R^2 為氫或甲基；

R^3 為 (A)：

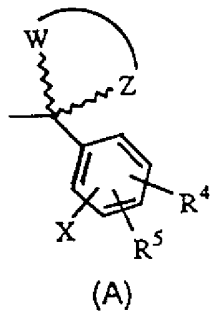
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5⁴⁰⁸¹²⁷)



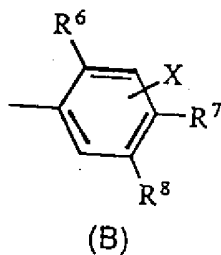
其中 R^4 及 R^5 各為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、
 氟基、鹵原子、苯基 (視情況可被 1 個或以上鹵原子取代)
)，或者當 R^4 及 R^5 在相鄰碳上時，可聯合形成稠合 5，6
 或 7 員環，其視情況可含有一個或以上氧或硫原子；

W 及 Z 為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成飽和 3 至
 12 員環系統，其視情況：

- 1) 可取代以 1 個或以上低碳烷基，
- 2) 含有氧或硫原子，
- 3) 該 3 至 12 員環之二該伸烷基與一 (C_{1-6}) 伸烷基聯合形
 成雙環系統；以及

X 為氫或鹵原子；

或者為 (B)：



其中 R^8 為三氟甲基、苯基 (視情況可被 1 個或以上鹵原子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)

或分枝(C₄₋₇)烷基取代)、或分枝(C₄₋₇)烷基;

R⁷及R⁸之一為三氟甲基、鹵原子、苯基(視情況可被1個或以上鹵原子或分枝(C₄₋₇)烷基取代)、或分枝

(C₄₋₇)烷基,而另一為氫或鹵原子;以及

X為氫或鹵原子;

以及其醫藥上可接受之媒合物。

本發明之另一方面為:

1. 一種抑制睪固酮-5 α -還原酶之方法,其包含將睪固酮-5 α -還原酶與式(I)化合物接觸。

2. 一種治療雄激素反應性或媒介之疾病之方法,其包含給予需要此等治療之病人有效量之式(I)化合物。

3. 醫藥組合物,其含有為活性成份之式(I)化合物。

4. 一種治療雄激素反應性或媒介疾病之方法,其包含將有效量之式(I)化合物連帶抗雄激素劑諸如flutamide,給予需要此等治療之病人。

5. 一種治療良性前列腺肥大之方法,其包含將有效量之式(I)化合物連帶 α 1腎上腺素激導性受體封阻劑(例如terazosin)投給有效量之式(I)化合物。

6. 一種治療良性前列腺肥大的方法,其包含將有效量之式(I)化合物連帶一種抗雌激素劑投給需要此等治療之病人。

7. 用於製備式(I)化合物之某些化學中間物。

發明之詳細說明

熟悉有機化學技術者當明白許多有機化合物會與溶劑反

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

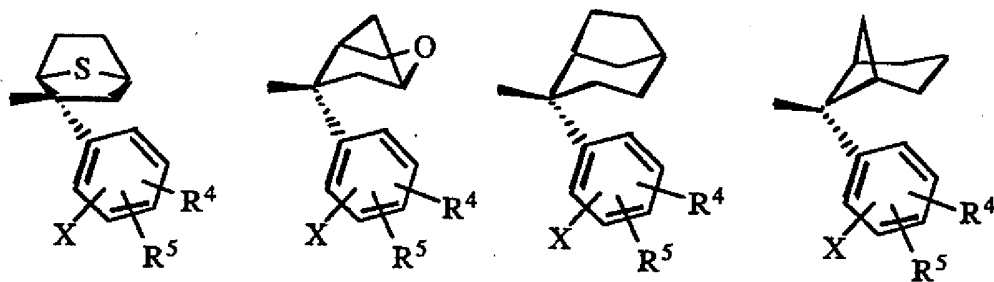
應形成錯合物或自溶劑中沈澱或結晶出。此等錯合物被稱為「媒合物」。舉例言之，與水形成之錯合物被稱為「水合物」。化合物(I)之媒合物在本發明之範圍內。

熟悉有機化學技術者亦明白許多有機化合物可以一種以上結晶形式存在。舉例言之，結晶形式可能隨媒合物之種類而變。因此式(I)化合物之所有結晶形式或其醫藥上可接受之媒合物皆在本發明之範圍。

本文中用於描述烷基及烷氧基之術語「低碳」意指1至6個碳，尤其是1至4個碳，直鏈或分枝鏈。本文所用之術語「分枝(C₄₋₇)烷基」意指3-6個碳原子經由一四級碳原子連接，例如第三丁基、第三戊基等。術語「鹵原子」意指氟、氯、溴及碘。

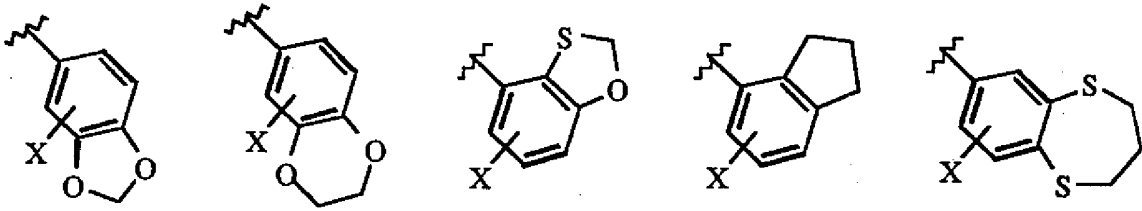
W及Z所形成之環系統之例包括(但非限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環十二基等；去甲基、雙環[3.3.1]壬基、四氫呋喃基、四氫吡喃基或四氫硫代吡喃基。以3-8員之環系統為較佳。

W亞甲基經由(C₁₋₆)伸烷基被連接至Z亞甲基所形成之雙環系統之例非限定地包括：



五、發明說明 (8)

R^4 及 R^5 所形成之稠合5, 6或7員環之例非限定地包括



熟悉有機化學技藝者當明瞭取代基(A)之「四級碳」意指上面連接有-NH-, 苯基, W及Z之碳原子可為不對稱。四級碳之不對稱產生一對立體異構物(見March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 3rd Ed., Chap. 4, "Stereochemistry" John Wiley and Sons, New York (1985))。再者, 當W及Z被烷基取代或與伸烷基連接時, 可能出現其他不對稱碳而造成其他對立體異構物。本文所教示之新穎化合物之所有立體異構物皆在本發明範圍之內。

在本文中波形線代表將四級碳與W及與Z連接之單鍵, 其表示此二鍵在相對於四級碳之 α 或 β 位置。術語「 α 」意指鍵及取代基朝書頁平面之下方延伸; 而術語「 β 」意指鍵及取代基朝書頁平面之上方延伸且以實心楔形鍵表示。此等術語之使用與標準化學術語一致。

在式(I)化合物之一特殊群中, X為氫。在式(I)化合物之另一特殊群中, R^2 為氫。在式(I)化合物之又一群中, R^6 為三氟甲基、苯基(視情況可取代以一個或以上鹵原

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

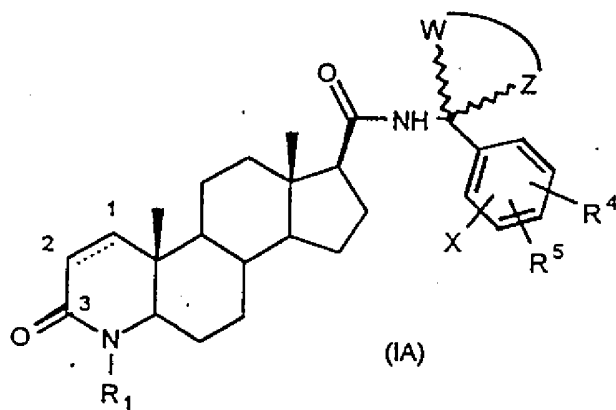
訂

線

五、發明說明(9)

子)，或分枝(C₄₋₇)烷基；以及R⁷與R⁸之一為三氟甲基、鹵原子、苯基(視情況可取代以1個或以上鹵原子)或分枝(C₄₋₇)烷基，而另一為氫或鹵原子。在式(I)化合物之再一群中，碳1及2藉雙鍵連接。

式(1)化合物之一特殊群為式(IA)化合物：



其中碳1及2藉單鍵或雙鍵連接在一起；

R¹為氫或甲基；

其中R⁴及R⁵各為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、氨基、鹵原子、苯基(視情況可被1個或以上鹵原子取代)，或者當R⁴及R⁵在相鄰碳上時，可聯合形成稠合5，6或7員環，其視情況可含有一個或以上氧或硫原子；

W及Z為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成飽和3至12員環系統，其視情況：

- 1) 可取代以1個或以上低碳烷基，
- 2) 含有氧或硫原子，
- 3) 該3至12員環之二該伸烷基與一(C₁₋₆)伸烷基聯合形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

成雙環系統；以及

X 為氫或鹵原子；

在式 (IA) 化合物之一特殊群中，

R^4 及 R^5 各為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、氟基、鹵原子或苯基 (視情況可被 1 個或以上鹵原子取代)；以及 X 為氫。

以式 (IA) 中 X， R^4 及 R^5 中至少有一非為氫之化合物為較佳。在苯環之相對 (4-) 位置之取代基為特別較佳。

在式 (IA) 化合物之一特殊群中， R^4 及 R^5 中至少有一為低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、鹵原子或苯基，尤其是分枝烷基，例如第三丁基、三氟甲基或鹵原子。

式 (IA) 化合物之 4 個其他特殊群為：

1) W 及 Z 為亞甲基，其與其所連接之碳原子共同形成只含碳原子之飽和 3 至 12 員環系統且其可被 1 個或以上低碳烷基取代；或

2) W 及 Z 為亞甲基，其與其所連接之碳原子共同形成含有氧或硫原子之 3 至 12 員環系統且其可被 1 個或以上低碳烷基取代；或

3) W 及 Z 為亞甲基，其與其所連接之碳原子共同形成只含碳原子之 3 至 12 員環系統，其可被 1 個或以上低碳烷基取代以及該二亞甲基與 (C_{1-6}) 伸烷基接合形成雙環系統；或

4) W 及 Z 為亞甲基，其與其所連接之碳原子共同形成含有氧或硫原子之飽和 3 至 12 員環系統，其可被 1 個或以上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

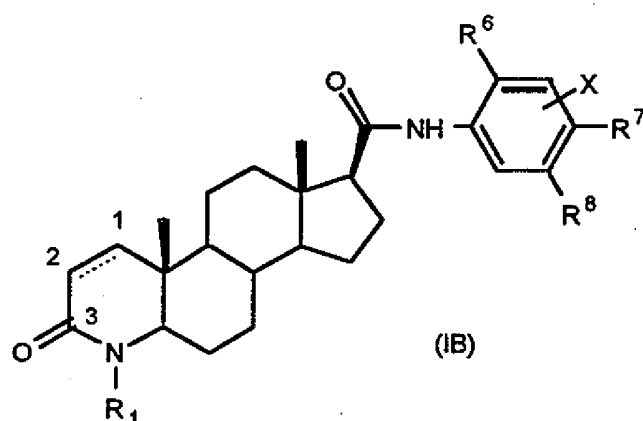
訂

線

五、發明說明 (11)

低碳烷基取代，以及該二亞甲基與 (C₁₋₈) 伸烷基接合，形成雙環系統。

式 (I) 化合物之另一特殊群為式 (IB) 化合物：



其中碳 1 及 2 藉單鍵或雙鍵接合；

R¹ 為氫或甲基；

R⁶ 為三氟甲基、苯基（視情況可被 1 個或以上鹵原子取代）、或分枝 (C₄₋₇) 烷基；

R⁷ 與 R⁸ 之一為三氟甲基、鹵原子、苯基（視情況可被 1 個或以上鹵原子取代）、或分枝 (C₄₋₇) 烷基，而另一為氫或鹵原子；以及

X 為氫或鹵原子。

在式 (IB) 化合物之一特殊群中，當 R⁷ 或 R⁸ 為分枝 (C₄₋₇) 烷基及 X 為氫時，R⁶ 為三氟甲基或苯基（視情況可被一個或以上鹵原子取代）。

在式 (IB) 化合物之另一特殊群中，

R⁶ 為三氟甲基或分枝 (C₄₋₇) 烷基；以及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

R^7 與 R^8 之一為三氟甲基、鹵原子、或苯基（視情況可被1個或以上鹵原子取代），而另一為氫或鹵原子。

在式(1B)化合物之另一特殊群中，

R^9 為三氟甲基或分枝(C₄₋₇)烷基；

R^7 與 R^8 之一為三氟甲基而另一為氫；以及

X為氫。

在式(1B)化合物之另一特殊群中， R^9 及 R^8 各為三氟甲基或第三丁基，而 R^7 及X為氫。

特殊之式(I)化合物為：

化合物 / 實施例號碼

化合物名字

- | 化合物 / 實施例號碼 | 化合物名字 |
|-------------|--|
| 1. | 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮 |
| 2. | 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮 |
| 3. | 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 |
| 4. | 17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 |
| 5. | 17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 |
| 6. | 17 β -1-(4-氯苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 |
| 7. | 17 β -N-1-(4-三氟甲基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

-5 α -雄固-1-烯-3-酮

8. 17 β -N-1-(4-甲氧苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

9. 17 β -N-1-(4-氟苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

10. 17 β -N-1-(4-氟苯基)環己基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

11. 17 β -N-1-(4-甲氧苯基)環己基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

12. 17 β -N-1-(3,4-甲二氧苯基)環己基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

13. 17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)環庚基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

14. 17 β -N-4-(4-第三丁基苯基)四氫吡喃胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

15. 17 β -N-1-(2,4-二氧苯基)環丙基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

16. 17 β -N-1-(4-三氟甲基苯基)-2,2-二乙環丙基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

17. 17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)-4,4-二甲環己基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

18. 17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)-4-第三丁基環己基胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

19. 17 β -N-1-(3-三氟甲基苯基)環戊基胺甲醯基-4-氮雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

-5 α -雄固-1-烯-3-酮

20. 17 β -N-4-(4-第三丁基苯基)四氫硫代哌喃胺甲醯基
-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

21. 17 β -N-1-(4-聯苯基)-2,2-二乙環丙胺甲醯基-4-氮
雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

22. 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-
5 α -雄固-3-酮

23. 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-甲基-
4-氮雜-5 α -雄固-3-酮

24. 17 β -N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮
雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

25. 17 β -N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮
雜-5 α -雄固-3-酮

26. 17 β -N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-甲
基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮

27. 17 β -N-(2,5-二第三丁基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α
-雄固-1-烯-3-酮

28. 17 β -N-(2,5-二第三丁基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α
-雄固-3-酮

29. 17 β -N-(2,5-二第三丁基)苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮
雜-5 α -雄固-3-酮

30. 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-7 β
-甲基-5 α -雄固-1-烯-3-酮

31. 17 β -N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(15)

雜-7 β -甲基-5 α -雄固-1-烯-3-酮

32. 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-7 β -甲基-5 α -雄固-1-烯-3-酮

33. 17 β -N-9-(4-第三丁基苯基)環[3.3.1]壬胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

特定之式(I)化合物為：

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮。

特殊之式(III)、(IV)及(IVa)中間化合物為：

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮；

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,

5-斷雄固烷-3-酸；以及

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮。

化合物之製備

本發明化合物可藉美國專利4,377,584(下文稱為"584")及4,760,071(下文稱為"071")所揭示之方法製備，此二文獻皆被列為本文參考文獻。舉例言之，式(I)中碳1及2藉單鍵連接之化合物可藉圖式I所示之方法製備。

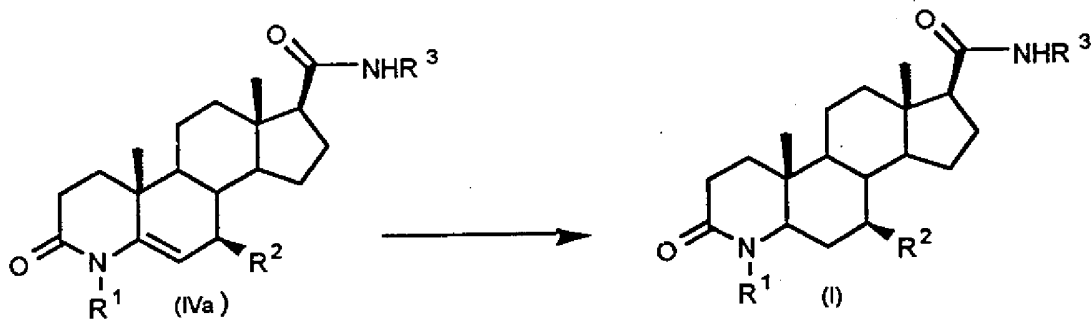
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

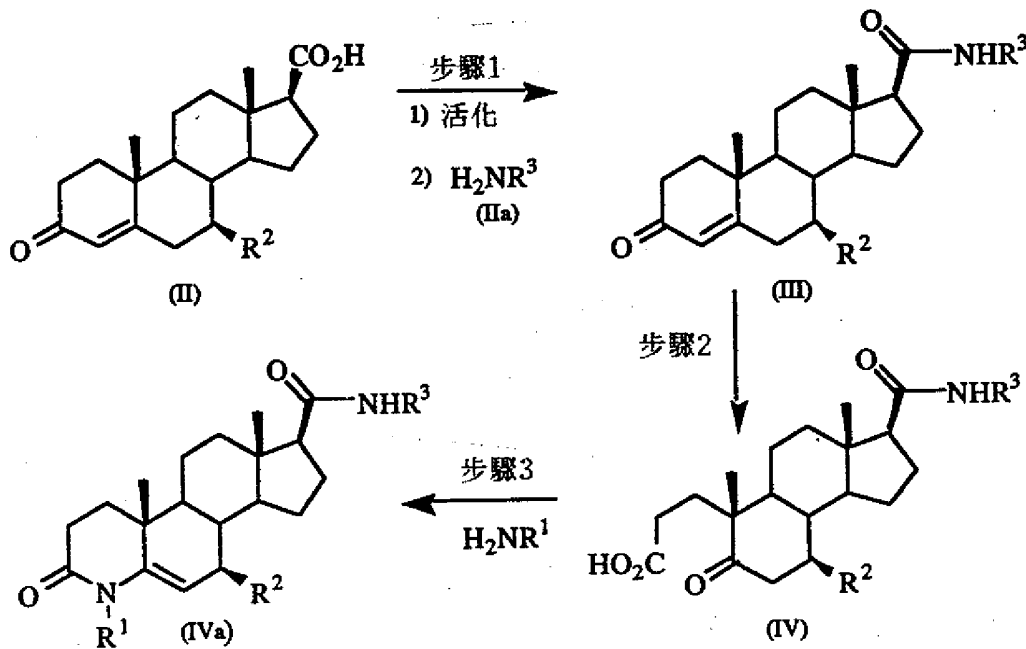
五、發明說明 (16)



圖式 I

在圖式 I 中，將式 (IVa) 4-氮雜 - 雄固 - 5-烯 - 3-酮藉氫化轉變成式 (I) 對應 4-氮雜 - 5 α - 雄固 - 3-酮。舉例言之，氫化可於存在觸媒氧化鉑下，於 60-70 $^{\circ}$ C 及 40-60 psi 氫壓下，在乙酸中進行。

式 (IVa) 化合物可按照圖式 IA 之方法製備：



圖式 IA

在圖式 IA 之步驟 1 中，將 3-氧基 - 4-雄固烯 - 17 β - 羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

(II)轉變成對應式(III)醯胺。其可藉活化酸及與式(IIa)化合物反應而達成。舉例言之，反應序列可如下述：將式(II)化合物於存在鹼諸如吡啶以及於-5至10℃下，在質子惰性溶劑諸如甲苯、二氯甲烷或四氫呋喃中，用鹵化劑諸如草醯氯或硫醯氯處理，以轉變成對應酸鹵化物。將中間體酸鹵化物，例如酸氯化物，於25°-70℃下，在質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中，與式(IIa)胺反應(其中取代基如在式(I)中之定義)，視情況可存在觸媒諸如4-N,N-二甲胺吡啶，以得到式(III)醯胺。

式(IIa)中R³為(A)之化合物，亦即環烷羰胺，藉對應酸(可自市面獲得，或藉He, X et al., J. Med. Chem., 36, 1188 (1993)所述之方法製得)行Curtius重排而製備，即藉對應環烷酮與適當芳基葛里納試劑反應，繼而將生成之醇用疊氮化鈉及三氟乙酸處理，然後用氫化鋰鋁還原疊氮化物，而轉變成胺。如式(IIa)之經取代環丙羰胺藉在銻催化下，將適當芳基- α -重氮酯(藉Baum, J.S. et al., Synthetic Comm. 17, 1709 (1987)之方法製備)插入適當烯烴，繼而皂化酯及將酸行Curtius重排，以得到所欲之胺。式(IIa)中R³為B之化合物，亦即經取代苯胺，可從市面上獲得或易藉本技藝已知之方法製造(見Blakitnyi et al., J. Org. Chem. USSR (英譯本), 10, 512 (1974) abstracted in CA 80 (25): 14623f and Reetz, M.T. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 19, 900 and 901 (1980))。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

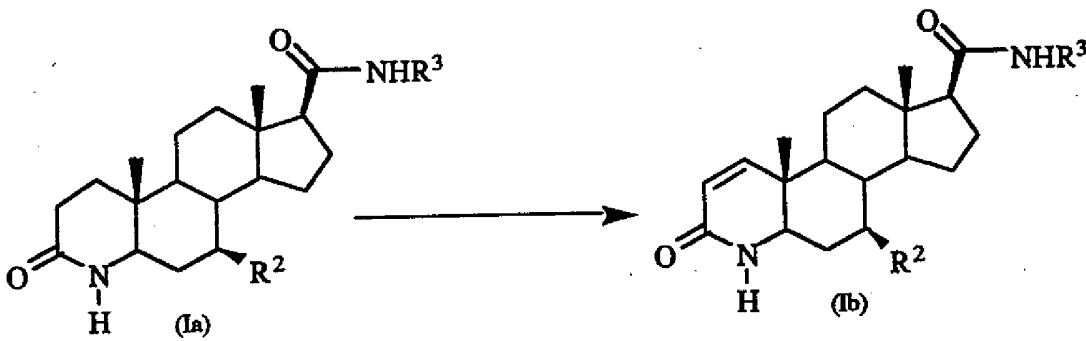
線

五、發明說明 (18)

在步驟 2 中，式 (III) 化合物於鹼性條件及在第三丁醇中回流下，藉氧化，例如藉過錳酸鈉及過碘酸鈉水溶液處理，而被轉變成 5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固烷-3-酸衍生物 (如式 (IV))。

在步驟 3 中，式 (III) 化合物藉在質子惰性或非質子惰性溶劑中及於提高溫度下，例如在乙二醇中回流下，用如式 NH_2R^1 之化合物例如氨 ($\text{R}^1=\text{H}$) 或甲胺 ($\text{R}^1=\text{甲基}$) 處理而被轉變成對應式 (IVa) 化合物。

式 (I) 化合物亦可自其他式 (I) 化合物交互轉換而製備。舉例言之，圖式 IB 之方法可被用於自式 (Ia) 化合物製備式 (I) 中碳 1 及 2 間為雙鍵且 R^1 為氫之化合物，即式 (Ib) 化合物。



圖式 IB

在圖式 IB 中，式 (Ia) 化合物藉脫氫系統，例如 2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯并醌 (DDQ) 及貳 (三甲矽烷基) 三氟乙醯胺在無水二噁烷中及室溫下處理 2-5 小時，繼而回流加熱 10-20 小時而氫化，以得到對應之式 (Ib) 4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 (見 Bhattacharya, A et al., J. Am.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

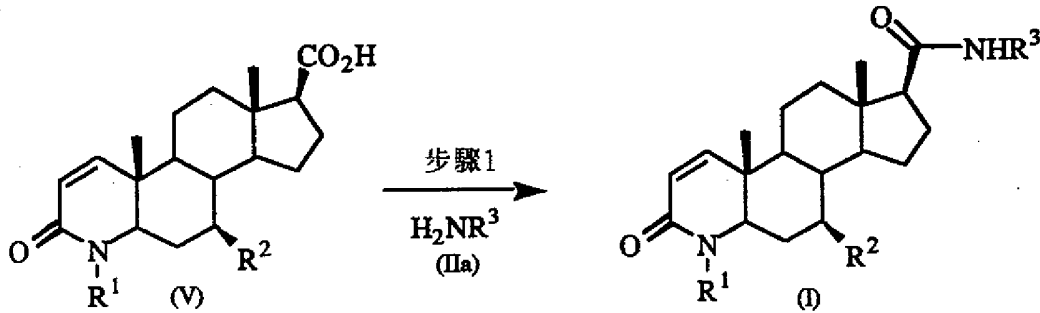
裝

訂

線

五、發明說明(19)

Chem. Soc., 110, 3318 (1988))。



圖式 II

或者，在圖式 II 中，式 (I) 中碳 1 及 2 藉雙鍵接合之化合物，可如圖式 IA，步驟 1 所述，藉式 (V) 3-氧基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-17 β -羧酸與式 (IIa) 化合物反應而製備。式 (V) 中 R² 為氫之化合物可藉 Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 29, 2298 (1986) 之方法製備。式 (V) 中 R² 為甲基之化合物可根據圖式 IIa 製備。

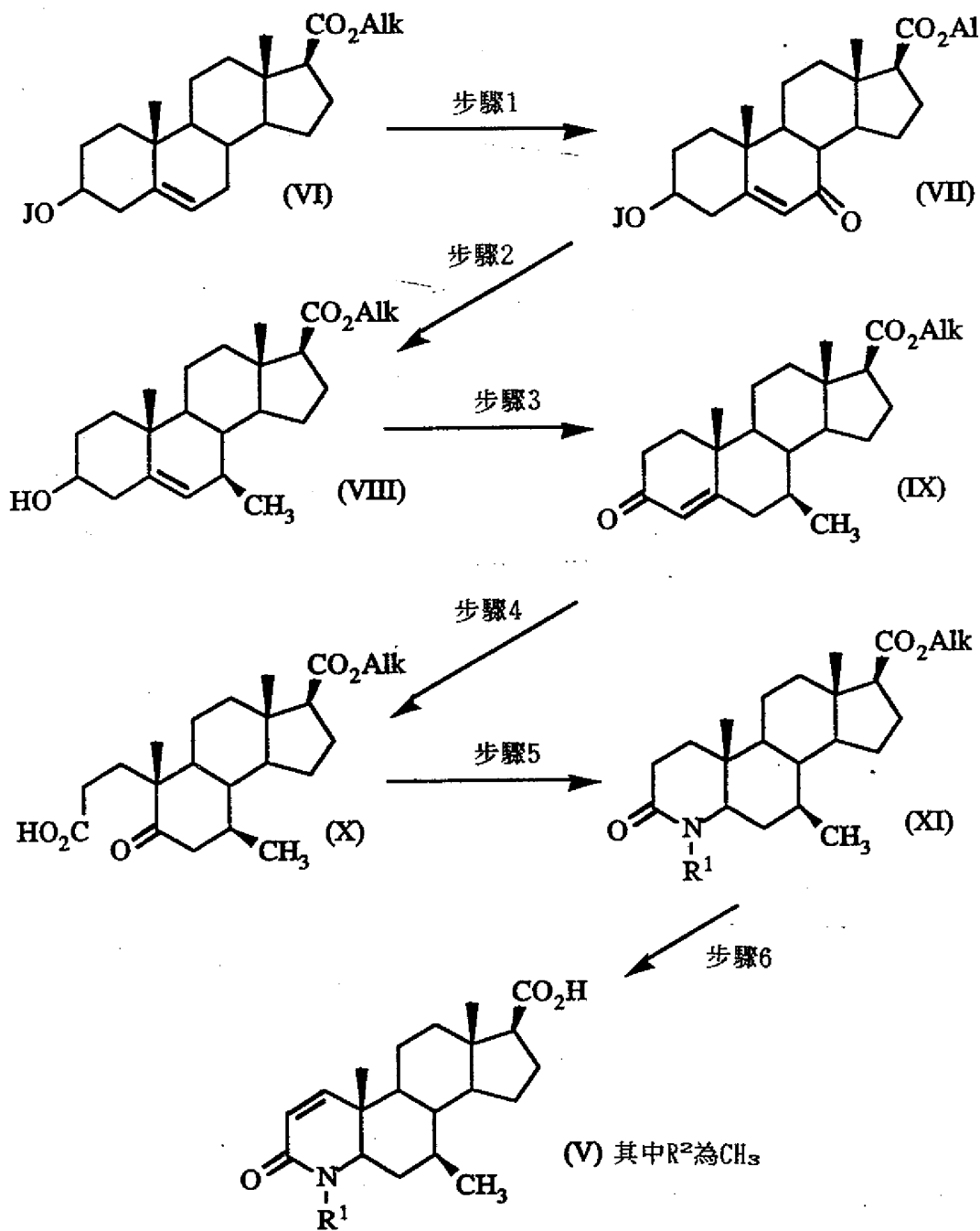
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)



圖式 IIa

在步驟 1 中，式 (VI) 化合物中 JO 為被保護之羥基例如三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

異丙基矽烷氧基，及 CO_2AlK 為羧酸酯基例如甲酯之化合物，與強重金屬氧化錯合物例如鉻酸 / 3,5-二甲基吡啶在質子惰性溶劑例如二氯甲烷中反應，以得到對應之式 (VII) 化合物。式 (VI) 化合物可藉 PCT 專利申請案 W094/14833 教示之方法自 3β -羥基氧雄固烯酸酯製備 (J. Med. Chem. 27, 1960)。舉例言之， 3β -羥基氧雄固烯酸甲酯可與羥基保護試劑諸如三異丙基矽烷氯化物於存在鹼例如咪唑下，在質子惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中反應，反應溫度為中等溫度，在 25 至 55 $^{\circ}\text{C}$ 之範圍內。

在步驟 2 中，式 (VII) 化合物之 7-氧基部份被轉變為對應烷基例如甲基，係藉威提格試劑處理，繼而催化氫化及將 3-羥基去保護而得到對應之式 (VIII) 化合物。舉例言之，式 (VII) 化合物可與甲基三苯磷碘化物及正-丁基鋰在質子惰性溶劑諸如四氫呋喃中，及於溫度為約 -5° 至 10°C ，例如 0°C 下反應，以得到對應 7-亞烷基衍生物。環外雙鍵然後藉叁(三苯磷)鎢氯化物於氫氛圍下處理而被選擇性還原，其主要得到經 7β -烷基取代之化合物。然後將 3-羥基上之保護移除，以得到式 VIII 化合物。舉例言之，若保護基為三異丙基矽基，其可藉四丁銨氟化物在四氫呋喃中處理而移除。

在步驟 3 中，式 (VIII) 化合物之 3-羥基被氧化成對應 3-氧基部份且雙鍵移位，而得到式 (IX) 化合物。舉例言之，氧化可用瓊斯試劑 (Jones' reagent) 於約室溫下，在烷酮諸如丙酮中進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

在步驟 4 中，將式 (IX) 化合物按照圖式 IA 之步驟 2 所述者類似之方式，氧化成對應之式 (X) 5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固烷-3-酸。

在步驟 5 中，式 (X) 化合物按照與圖式 I 所述者類似之方式被轉變成對應式 (XI) 化合物。

在步驟 6 中，式 (XI) 化合物按照與圖式 IB 所述者類似之方式被去氫，得到對應 4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮衍生物。17-羧酸酯基然後藉皂化被轉變成對應 17-羧酸基，得到式 (V) 化合物。舉例言之，羧酸酯基可藉中等強度或強鹼在非質子惰性或質子惰性溶劑中處理而被轉變成羧酸，例如用金屬氫氧化物諸如氫氧化鋰於約室溫下在二噁烷 / 水中處理。

熟悉本技藝者當明瞭在製備式 (I) 化合物或其媒合物之較早階段必須或期望保護分子中之一個或以上敏感性基團，以防止不期望的副反應。

製備式 (I) 化合物所用之保護基可以習用方式使用。例如見 Protective Groups in Organic Chemistry, Ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, London (1973) or Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora Green, John Wiley and Sons, New York (1981)。

移除任何存在的保護基可藉習用方法達成。芳烷基諸如苄基可於存在觸媒例如鈀 / 碳上藉氫解裂解；醯基諸如 N-苄氧羰基可藉溴化氫在乙酸中水解而移除或者藉催化氫化而還原以達到移除。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

在上述任一方法中，如方才所述可能期望，甚至需要，保護分子中之任何敏感基團。因此在上述任一方法之後，可能需要進行將通式(I)之經保護衍生物或其鹽去保護之反應步驟。

因此，根據本發明之再一方面，若需要及/或期望，在任何通則方法之後可以任何適當順序進行下列反應：

- (i) 移除保護基；以及
- (ii) 將式(I)化合物或其媒合物轉變成為其醫藥上可接受之媒合物。

在製備所需化合物時，上述用於製備本發明化合物之通則方法除可在製備順序之最後主要步驟中被應用外，亦可在中間階段被用於引進基團。所以應了解在該多段法中，反應之順序應選擇反應條件不會影響最終產物中期望存在之基團。

圖式 I 及 II 所示之式 (I) 化合物及中間化合物 (II) - (VI) 可藉本技藝習知之方法，例如層析或結晶，純化。

試管內測定類固醇 5 α -還原酶

酶活性用衍生自下列之微粒酶測定：1) 得自良性前列腺肥大 (BPH) 病人之前列腺組織；2) 會表現人類 1 型 5 α -還原酶之以重組桿狀病毒感染之 SF9 細胞；3) 會表現人類 2 型 5 α -還原酶之以重組桿狀病毒感染之 SF9 細胞。微粒體藉均質化組織或細胞，繼而差速離心均漿而製備。將微粒體萃取物與各種濃度之 [1,2,6,7- 3 H]- 舉固酮，1 mM

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

NADPH 及各種量之式 (I) 化合物 (即試驗化合物)，在含有 NADPH 再生系統 (能維持 NADPH 濃度歷 0.5-240 分鐘) 之緩衝液中培育。用不含試驗化合物者進行相同培育以做為研究之對照組。

對純系 1 IC_{50} 測定而言，舉固酮以外之測定組份於 pH 值 7.0 下預培育 10 分鐘，繼而加入 100nM 舉固酮並讓測定進行 10-120 分鐘。對純系 2 IC_{50} 測定而言，舉固酮以外之測定組份於 pH 值 6.0 下預培育 20 分鐘，繼而加入 8nM 舉固酮並進行測定 20-40 分鐘。用具有放射性化學檢測功能之高效液相層析術評估於存在試驗化合物下舉固酮轉換成 DHT 之百分率，並與在對照研究中之對應轉換率比較。此等測定之結果以 IC_{50} 表示並被報告於表 1 中。

3 β -羥基- Δ^5 -類固醇去氫酶 / 3-酮基- Δ^5 -類固醇異構酶

酶活性用衍生自人類腎上腺組織之微粒體測量。微粒體藉均質化組織或細胞，繼而差速離心均漿而製備。將微粒體萃取物與各種濃度之去氫表雄固酮 (DHEA)，1 mM NAD^+ 及各種量之式 (I) 化合物 (即試驗化合物) 在 pH 為 7.5 之緩衝液中培育 1 至 60 分鐘。用不含試驗化合物者進行相同培育以做為研究之對照組。用具有放射性化學檢測功能之高效液相層析術評估於存在試驗化合物下 DHEA 轉換成雄固烯二酮之百分率，並與在對照研究中之對應轉換率比率。此等測定之結果以 K_i 表示並被報告於表 1 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

表 1

在試管中對 5α -還原酶 (5AR) 及人類腎上腺 3β -羥基- Δ^5 -類固醇去氫酶 / 3-酮基- Δ^5 -類固醇異構酶 (3BHSD) 之抑制活性

化合物 / 實施例	IC ₅₀ 人類 1 型5AR	IC ₅₀ 人類 2 型5AR	K _i 人類腎上腺 3BHSD
1	+++	++++	+
2	++++	++++	++
3	++++	++++	+
4	+++	++++	+
5	+++	++++	+
6	+++	++++	+
7	+++	++++	+
8	+++	++++	+
9	+++	++++	+
10	+++	++++	+
11	+++	nt	+
12	++	nt	++
13	+++	nt	+
14	+++	nt	+
15	+++	nt	+
16	+++	nt	+
17	++++	nt	+
18	+++	nt	+
19	+++	nt	+
20	++++	nt	+
21	++++	nt	+
22	+++	++++	+
23	++++	++++	++
24	+++	++++	+
25	+++	++++	+

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

26	++++	++++	++
27	+++	++++	++
28	+++	++++	+
29	++++	++++	++
30	nt	nt	nt
31	nt	nt	nt
32	nt	nt	nt
33	+++	nt	+

++++	<1nM	nt - not tested
+++	1-10nM	
++	10-1000nM	
+	>1000nM	

類固醇 5 α -還原酶抑制劑之試管內評估

類固醇 5 α -還原酶抑制劑之試管內活性可在慢性鼠模型中測定 (Brooks, J.R. et al., Steroids, 47, 1 (1986))。該慢性模型使用去勢的雄鼠，其每日皮下注射睪固酮 (20 μ g/鼠) 及口服試驗化合物 (0.01-10毫克/公斤) 或溶劑歷 7 日。然後將動物殺死及將其前列腺稱重。睪固酮刺激所造成之前列腺重量增加度之降低顯示試驗化合物具有活性。已知之類固醇 5 α -還原酶抑制劑被以相同方法測定，以確保測定方法之一致性。

用途

本發明之類固醇 5 α -還原酶抑制劑，與其他 5 α -還原酶抑制劑諸如 finasteride 及 SKF105657 相似，在治療雄激素反應性疾病，例如前列腺之良性及惡性疾病，尤其是良性前列腺肥大。不過，本發明之化合物與 finasteride 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(27)

SKF105657相較，具有驚人長的半衰期及效價。關於 5α -還原酶抑制劑在試管中、鼠活體內及人類臨床實驗中數據之彼此關係，見Stoner, E. et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 37, 375 (1990); Brooks, J.R. et al., Steroids, 47, 1 (1986)及Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 29, 2298 (1986))。

本發明之化合物在治療前列腺炎、前列腺癌、皮膚之雄激素媒介之疾病，諸如痤瘡、多毛症及男性型禿髮。其他激素相關疾病，例如多囊卵巢疾病，亦可用該化合物治療。

式(I)化合物做為有效的 5α -還原酶抑制劑所需之量當然依被治療之個別哺乳動物而定，以及最終係由醫師或獸醫斟酌。被考量之因子包括被治療之狀況，投藥途徑，配方之性質，哺乳動物之體重，表面積、年齡及一般狀況。不過，對人類病人而言，適當的 5α -還原酶有效抑制劑量在約0.001至約2毫克/公斤體重/日之範圍內，較好在約0.005至約1毫克/公斤/日之範圍內。

每日總劑量可以單劑量或多劑量(例如每日給予2至6次)給予，或藉靜脈輸注一段選定時間給予。高於或低於上述劑量在本發明之範圍之內，若期望及需要可被投給個別病人。舉例言之，對75公斤哺乳動物而言，劑量範圍為約0.4毫克至約75毫克/日，典型劑量為約10毫克/日。由於本發明化合物具有長半衰期，所以對許多病人而言，僅需每隔一日或每3日治療一次。若多劑量被指示使用，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

通常係每次給予 2.5 毫克式 (I) 化合物，每日給予 4 次。

配方

供醫療用之本發明化合物配方包含活性化合物，即式 (I) 化合物，以及其之可接受載劑及其他視情況可加入之治療活性成份。載劑必須是醫藥上可接受的，亦即可與配方之其他成份相容且對其之接受者無害。

所以本發明尚提供一種醫藥配方，其包含式 (I) 化合物以及其醫藥上可接受之載劑。

配方包括適於經口、局部、直腸或腸道外（包括皮下、肌內及靜脈內）投藥者。較好為適於口服或經腸道外投藥者。

配方宜製成單位劑型，且可藉藥學技藝已知之方法製備。所有方法皆包括將活性成分與載劑（構成一種或以上補助成份）混合。一般而言，配方藉將活性成份與液態載劑或細分固態載劑均勻及充分地混合，然後，若需要，將產物製成所需之單位劑型。

適於口服之本發明配方可被製成分立的單位，諸如膠囊、小囊、錠劑或含錠，各含有預定量之活性化合物；或者製成散劑或顆粒，或在水性液體或非水性液體中之懸浮液或溶液，例如糖漿、酏劑、乳劑或水藥。

錠劑可藉壓製或模製做成，視情況可加入一種或以上補助成份。壓製錠可藉在適當機器中壓製為自由流動形式（例如粉末或顆粒形式）之活性成份而製備，該活性成份視情況可混合以補助成份，例如粘合劑、潤滑劑、惰性稀釋

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

劑、表面活性劑或分散劑。模製錠可藉在適當機器中模製粉末態活性化合物與任何適當載劑之混合物而製造。

糖漿或懸浮液可藉將活性化合物加到糖，例如蔗糖之濃縮水溶液中而製備，視情況亦可加入任何補助成份。該補助成份可包括調味劑、糖結晶延遲劑、或增加任何其他成份之溶解度之劑，例如多元醇如甘油或甜醇。

供直腸投藥之配方可被製成栓劑，其中使用習知載劑，例如可可油脂或 Witepsol S55 (德國 Dynamite Nobel 化學公司之商品名) 做為栓劑基劑。

適於供腸道外投與之配方宜包含活性化合物之無菌水性製劑，其較好與接受者之血液為等張。因此，該配方宜含有蒸餾水，溶於蒸餾水或食鹽水之 5 % 葡萄糖，以及在此等溶劑中具有適當溶解度之式 (I) 化合物。也有的配方亦包括含有式 (I) 化合物之濃溶液或固體，其用適當溶劑稀釋時得到上述適於供腸道外給予之溶液。

局部用配方包括軟膏、霜劑、凝膠劑及洗劑，其可藉藥學技藝已知之方法製備。除了軟膏、霜劑、凝膠或洗劑基劑及活性成份外，該局部用配方亦可含有保存劑、香料及另外的活性藥劑。

除了上述成份外，本發明之配方尚包括一種或以上之藥劑配方技藝使用之非必需補助成份，例如稀釋劑、緩衝劑、調味劑、粘合劑、表面活性劑、增稠劑、潤滑劑、助懸劑及保存劑 (包括抗氧化劑) 等。

實施例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (30)

下列實施例說明本發明之態樣，但其非用於設限。此等實施例所用之符號與現代化學文獻，例如美國化學協會期刊，所用者一致。

實施例 1

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氯雜-5 α -雄固-3-酮 (化合物 1)

A. 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮

於 0 $^{\circ}$ C 下，在 3-氧基-4-雄固烯-17 β -羧酸 (Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 27, 1960 (1984)) (10.44克，32.9毫莫耳) 懸浮於甲苯 (330毫升) 及無水吡啶 (3.75毫升) 之懸浮液中加入硫醯氯 (3.6毫升，49毫莫耳)。將反應混合物於 0 $^{\circ}$ C 下攪拌 15分鐘，然後於室溫下攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 0 $^{\circ}$ C，用 4-N,N-二甲胺基吡啶 (1.01克，8.28毫莫耳) 及 1-胺基-1-(4-氯苯基)環戊烷 (12.90克，65.9毫莫耳，藉對應酸行 Curtius 重排而製備) 處理並讓其溫熱至室溫及攪拌整夜。繼而將反應混合物用 1N HCl，10% NaOH，水及鹽水接續洗滌，經硫酸鈉乾燥及過濾。將濾液濃縮及在矽膠上急速層析 (用 35-50% 乙酸乙酯-己烷梯度溶析)，濃縮後得到為灰白色泡沫體之 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮；產量：8.44克 (52%)。

B. 17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固烷-3-酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

在上述部份 A 製得之 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基雄固-4-烯-3-酮 (8.44克, 17.1毫莫耳), 第三丁醇 (130毫升), 碳酸鈉 (3.18克, 25.6毫莫耳) 及水 (35毫升) 之回流溶液中, 於 75°C 下經 35分鐘加入過錳酸鉀 (0.67克, 4.3毫莫耳), 過碘酸鈉 (25.57克, 120毫莫耳) 及水 (190毫升) 之溶液。再回流 25分鐘後, 將異相混合物冷卻至室溫, 經寅式鹽牀過濾, 將固體用水洗滌及將濾液在真空中濃縮以移除第三丁醇。將生成之水溶液用 6N HCl 酸化至 pH 值為 2 及用 CH_2Cl_2 萃取 (4X100毫升)。將 CH_2Cl_2 層合併及用水洗滌, 經硫酸鈉乾燥、過濾及在真空中濃縮, 得到為灰白色固體之 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固烷-3-酸, 產量: 7.30克 (83% 粗製產物)。該物質被直接用於下述步驟 C 中。

C. 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮

在得自步驟 B 之 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固烷-3-酸 (4.78克, 9.30毫莫耳) 懸浮於無水乙二醇 (20毫升) 之懸浮液中, 於 -5°C 下加入氨 (約 3.5 毫升, 0.14毫莫耳) 並將該混合物於 0°C 下攪拌 30分鐘。將生成之溶液經 1 小時加熱至 170°C , 於 170°C 下加熱 1 小時後, 將反應混合物冷卻至 30°C 並加入水。將生成之流漿用 1N HCl 稀釋, 用氯仿萃取 (4X100毫升), 將萃取液經硫酸鈉乾燥, 過濾及濃縮, 得到為黃褐色固體之 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綠

五、發明說明 (32)

-3-酮；產量：5.08克（粗製產物之100%）。該物質被直接用於下述步驟D。

D. 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮

在 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮（得自上步驟，約9.30毫莫耳）溶於乙酸（120毫升）之溶液中加入氧化鉑（0.32克）。將生成之混合物加入56 psi 氫並於75°C下加熱5小時，然後讓其冷卻至室溫整夜。用氮氣置換氫氣圍後，將反應混合物經寅式鹽過濾並用 CH_2Cl_2 洗滌寅式鹽墊。加入甲苯並將濾液在真空中濃縮成油，將油藉急速層析純化（甲苯/丙酮/乙酸乙酯，6:3:1至1:3:1），得到 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮，其為與對應 17β 一級醯胺之混合物；產量：0.69克（15%）。該物質接下來藉HPLC純化（BDS Hypersil C8 column, 50% CH_3CN /水）以及與熱乙酸乙酯一起研磨，得到純樣品：m.p. 261-263°C；

$\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ClN}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 之元素分析，理論值：C, 71.83；H, 8.34；N, 5.58。實測值：C, 71.85；H, 8.23；N, 5.59。

實施例 2

17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮 (化合物 2)

用實施例1製得之 17β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固烷-3-酸（1.73克，3.36毫莫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

耳) 為原料並遵循實施例 1 步驟 C 及 D 之方法，但在步驟 C 中用甲胺聚代氮，製得 17β -N-1-(4-氯苯基) 環戊胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5 α -雄固烷-3-酮，m.p. 125-130°C。
 $C_{31}H_{43}ClN_2O_2 \cdot 1/2H_2O$ 之元素分析，理論值：C, 71.37; H, 8.38; N, 5.31。實測值：C, 71.58; H, 8.53; N, 5.39。

實施例 3

17β -N-1-(4-氯苯基) 環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 (化合物 3)

在 3-氧基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-17 β -羧酸 (Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 29, 2298 (1986)) (0.159 克, 0.50 毫莫耳) 懸浮於甲苯 (5 毫升)、二甲基甲醯胺 (0.5 毫升) 及吡啶 (0.06 毫升, 0.7 毫莫耳) 之懸浮液中，於 0°C 下加入硫醯氯 (0.05 毫升, 0.7 毫莫耳)。15 分鐘後移走冰浴並讓反應混合物溫熱至室溫。1 小時後，將反應混合物在真空中濃縮。將殘餘物溶於無水 CH_2Cl_2 及於室溫下加入 1-胺基-1-(4-氯苯基) 環戊烷 (0.49 克, 2.5 毫莫耳)，藉對應酸之 Curtius 氏重排製備)，繼而加入 4-N,N-二甲胺吡啶 (0.061 克, 0.50 毫莫耳)。4 小時後加入 1N HCl，將混合物用 $CHCl_3$ (3X100 毫升) 萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物在矽膠上急速層析 (甲苯 / 丙酮 / 乙酸乙酯, 26:3:1 至 11:3:1)，濃縮後得到白色固體。將該物質與乙酸乙酯一起研磨，得到為白色固體之 17β -N-1-(4-氯苯基) 環戊胺甲醯基-4-氮雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

-5 α -雄固-1-烯-3-酮；產率：129毫克(52%)；m.p. 307-309 $^{\circ}$ C(分解)。C₃₀H₃₉ClN₂O₂之元素分析，理論值：C, 72.78；H, 7.94；N, 5.66。實測值：C, 72.59；H, 7.93；N, 5.54。

實施例 4-21

此等化合物按照上述實施例 3 所述之方法製備。市面上無法獲得之胺按照 PCT 申請案 W094/14833 所述之方法製備。

實施例 4

17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮(化合物 4)

熔點：282-285 $^{\circ}$ C

C₃₄H₄₈N₂O₂ · 1/4H₂O 之元素分析，

理論值：C, 78.34；H, 9.38；N, 5.37。

實測值：C, 78.29；H, 9.40；N, 5.38。

實施例 5

17 β -N-1-(4-第三丁基苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮(化合物 5)

熔點：233-236 $^{\circ}$ C

C₃₅H₅₀N₂O₂ · 1/2H₂O 之元素分析，

理論值：C, 77.88；H, 9.52；N, 5.19。

實測值：C, 77.82；H, 9.54；N, 5.21。

實施例 6

17 β -1-(4-氮苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

-3-酮 (化合物 6)

熔點：270-272°C

C₃₁H₄₇ClN₂O₂之元素分析，

理論值：C, 73.13; H, 8.12; N, 5.50°

實測值：C, 73.06; H, 8.14; N, 5.47°

實施例 717β-N-1-(4-三氟甲基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮 (化合物 7)

熔點：294-297°C

C₃₁H₃₉F₃N₂O₂之元素分析，

理論值：C, 70.43; H, 7.44; N, 5.30°

實測值：C, 70.34; H, 7.46; N, 5.23°

實施例 817β-N-1-(4-甲氧基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮 (化合物 8)

熔點：257-260°C

C₃₁H₄₂N₂O₃之元素分析，

理論值：C, 75.88; H, 8.63; N, 5.71°

實測值：C, 75.86; H, 8.57; N, 5.60°

實施例 917β-N-1-(4-氟苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮 (化合物 9)

熔點：290°C

C₃₀H₃₉FN₂O₂之元素分析，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (36)

理論值：C, 75.28; H, 8.21; N, 5.85°

實測值：C, 75.09; H, 8.26; N, 5.75°

實施例 10

17β-N-1-(4-氟苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮 (化合物 10)

熔點：283-285°C

C₃₁H₄₁FN₂O₂之元素分析，

理論值：C, 75.58; H, 8.39; N, 5.69°

實測值：C, 75.63; H, 8.45; N, 5.67°

實施例 11

17β-N-1-(4-甲氧苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮 (化合物 11)

熔點：238-240°C

C₃₂H₄₄N₂O₃ · 1/4H₂O之元素分析，

理論值：C, 75.48; H, 8.81; N, 5.50°

實測值：C, 75.42; H, 8.78; N, 5.51°

實施例 12

17β-N-1-(3,4-甲二氧苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮 (化合物 12)

熔點：255-257°C

C₃₂H₄₂N₂O₄之元素分析，

理論值：C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40°

實測值：C, 74.07; H, 8.17; N, 5.37°

實施例 13

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

17β-N-1-(4-第三丁基苯基)環庚胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物13)

熔點：152-162℃

C₃₆H₅₂N₂O₂ · 1/2H₂O之元素分析，

理論值：C, 78.07; H, 9.65; N, 5.06。

實測值：C, 78.11; H, 9.64; N, 5.04。

實施例 14

17β-N-4-(4-第三丁基苯基)四氫吡喃胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物14)

熔點：240-242℃

C₃₄H₄₈N₂O₃之HRMS：理論值：533.375143。

實測值：533.37512 (-1.5 ppm)。

實施例 15

17β-N-1-(2,4-二氯苯基)環丙胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物15)

熔點：297-298℃

C₂₈H₃₄Cl₂N₂O₂之元素分析，

理論值：C, 67.06; H, 6.83; N, 5.59。

實測值：C, 67.18; H, 6.86; N, 5.53。

實施例 16

17β-N-1-(4-三氟甲基苯基)-2,2-二乙環丙胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物16)

熔點：225-228℃

C₃₃H₄₃F₃N₂O₂之元素分析，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

理論值：C, 71.20; H, 7.79; N, 5.03°

實測值：C, 70.92; H, 7.77; N, 4.99°

實施例 17

17β-N-1-(4-第三丁基苯基)-4,4-二甲環己胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物 17)

熔點：172-175℃

C₃₇H₅₄N₂O₂ · 1/3H₂O 之元素分析，

理論值：C, 78.68; H, 9.76; N, 4.96°

實測值：C, 78.58; H, 9.69; N, 4.74°

實施例 18

17β-N-1-(4-第三丁基苯基)-4-第三丁基環己胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物 18)

熔點：189-194℃

C₃₉H₅₈N₂O₂ 之元素分析，

理論值：C, 79.81; H, 9.96; N, 4.77°

實測值：C, 79.65; H, 9.89; N, 4.75°

實施例 19

17β-N-1-(3-三氟甲基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物 19)

熔點：258-260℃

C₃₁H₃₉F₃N₂O₂ 之元素分析，

理論值：C, 70.43; H, 7.44; N, 5.30°

實測值：C, 70.35; H, 7.39; N, 5.30°

實施例 20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

17 β -N-4-(4-第三丁基苯基)四氫硫代哌喃胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 (化合物 20)

熔點：267-268 $^{\circ}$ C

C₃₄H₄₈N₂O₂S · H₂O 之元素分析，

理論值：C, 72.04; H, 8.89; N, 4.94。

實測值：C, 72.19; H, 8.54; N, 4.92。

實施例 21

17 β -N-1-(4-聯苯基)-2,2-二乙環丙胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 (化合物 21)

熔點：167-174 $^{\circ}$ C

C₃₈H₄₈N₂O₂ · 1/2H₂O 之元素分析，

理論值：C, 79.54; H, 8.61; N, 4.88。

實測值：C, 79.34; H, 8.43; N, 4.76。

實施例 22

17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮 (化合物 22)

A. 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮

在 3-氧基-4-雄固烯-17 β -羧酸 (Rasmusson, G.H. et al., J. Med. Chem., 27, 1690 (1984)) (17.2 克, 54.4 毫莫耳), 無水 THF (180 毫升) 及無水吡啶 (7 毫升) 之溶液中, 於 2 $^{\circ}$ C 下加入硫醯氯 (5.1 毫升, 70.8 毫莫耳)。將反應混合物在 2 $^{\circ}$ C 下攪拌 20 分鐘, 然後於室溫下攪拌 40 分鐘。將反應混合物過濾並將固體用甲苯洗滌。將濾液在真空

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

中濃縮成油，將其用無水 THF (150 毫升) 及無水吡啶 (7 毫升) 稀釋。在生成之暗色溶液中加入 2,5-貳-(三氟甲基) 苯胺 (9.4 毫升, 59.8 毫莫耳) 並將反應混合物回流 5 小時，然後用二氯甲烷稀釋，用 1N HCl 及鹽水接續萃取，經硫酸鈉乾燥及過濾。將濾液濃縮並將其加到 500 克矽膠柱中及用 15-30% 乙酸乙酯 / 己烷梯度溶析該柱，濃縮後得到為灰白色泡沫體之 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基)) 苯基胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮；產量：18.3 克 (64%)。

B. 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基)) 苯胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸

在上述部份 A 製得之 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基)) 苯胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮 (18.3 克, 34.9 毫莫耳)，第三丁醇 (275 毫升)，碳酸鈉 (6.3 克, 50.8 毫莫耳) 及水 (36 毫升) 之回流溶液中，於 75°C 下經 45 分鐘加入過錳酸鉀 (0.38 克, 2.4 毫莫耳)，過碘酸鈉 (52.2 克, 245 毫莫耳) 及水 (311 毫升) 之溶液。再回流 15 分鐘後，將異相混合物冷卻至室溫並加入寅式鹽 (50 克)。將反應混合物經寅式鹽床 (50 克) 過濾並將固體用水洗滌及將濾液在真空中濃縮以移除第三丁醇 (約 175 毫升)。將生成之水溶液用 36% HCl 酸化至 pH 為 2 並用氯仿萃取 4 次。將氯仿層合併及用水，鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾及在真空中濃縮，得到為灰白色固體之 17 β -N-(2,5-貳(三氟甲基)) 苯胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸；產量：20.5 克 (100% 粗製產物)。該物質被直接用於下述步驟 C 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

C. 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮

在得自步驟 B 之 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸 (20.5克, 34.8毫莫耳) 懸浮於無水乙二醇 (100毫升) 之懸浮液中, 於室溫下經 5 分鐘加入氨 (約 8 毫升, 0.32莫耳)。將生成之溶液經 45分鐘加熱至 180°C , 保存在 120°C 下 12分鐘後, 將反應混合物冷卻至 70°C 及經 5 分鐘加入水 (116毫升)。將生成之懸浮液冷卻至 7°C , 然後攪拌 10分鐘及於真空下過濾。將固體用水 (60毫升) 洗滌, 然後溶於氯仿及用水, 鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾及濃縮。將殘餘物溶於氯仿並將其加到 110 克矽膠柱中, 用 2-5% 丙醇-氯仿梯度溶析該柱, 得到為灰白色固體之 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮; 產量: 16.5克 (90%)。

D. 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜- 5α -雄固-3-酮

在 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮 (8.9克, 16.7毫莫耳) 溶於乙酸 (120毫升) 之溶液中加入氧化鉑 (0.9克)。在生成之混合物中加入 50 psi 氫並於 $60-70^{\circ}\text{C}$ 下加熱 6 小時。用氮氣置換氫氛圍後, 將反應混合物經寅式鹽過濾並將寅式鹽墊用乙酸 (30毫升) 洗滌, 然後用氯仿 (60毫升) 及甲苯 (200毫升) 接續洗滌。將濾液在真空中濃縮成油, 加入甲苯 (200毫升) 並將溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

液在真空中濃縮成泡沫體。將泡沫體自乙酸乙酯-庚烷中結晶，於85℃下在真空中乾燥1小時後，得到17β-N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-3-酮；產量：4.78克(54%)；m.p. 245-247℃，

C₂₇H₃₂F₆N₂O₂之元素分析，理論值：C, 61.12；H, 6.08；N, 5.28。實測值：C, 61.13；H, 6.12；N, 5.21。

實施例 23

17β-N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5α-雄固-3-酮(化合物 23)

A. 17β-N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮

在實施例 1 步驟 B 得到之 17β-N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸(1.7克, 3.1 毫莫耳)懸浮於無水乙二醇(8.5毫升)之懸浮液中，於室溫下加入甲胺(約 1 毫升, 22.5 毫莫耳)，並將生成之溶液經 1 小時加熱至 180℃。於 180℃ 下 15 分鐘後，將反應混合物冷卻至室溫及加入水(10 毫升)。將反應混合物於 7℃ 下攪拌 10 分鐘及於真空下過濾。將固體用水(5 毫升)洗滌，繼而溶於氯仿及用水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥、過濾及濃縮。將殘餘物加到 110 克矽膠柱上並將該柱用 2-5% 甲醇-二氯甲烷梯度溶析，得到為灰白色泡沫體之 17β-N-(2,5-貳(三氟甲基))-苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮；產量：1.11 克(66%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

B. 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮

在 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮 (1.0克, 1.9毫莫耳) 溶於乙酸 (10毫升) 之懸浮液中加入氧化鉑 (0.10克)。在生成之混合物中加入 50 psi 氫並於 60-70°C 下加熱 45 分鐘。將氫氛圍用氮氣置換後, 將反應混合物經寅式鹽過濾及將寅式鹽墊用乙酸 (10毫升), 氯仿 (60毫升) 及甲苯 (30毫升) 洗滌。將濾液在真空中濃縮成油, 然後加入甲苯 (30毫升) 及將溶液在真空中濃縮成泡沫體。將該物質在 93 克矽膠上層析二次並用 2-4% 甲醇 / 二氯甲烷梯度溶析, 於 60°C 下真空乾燥 21 小時後, 得到 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮, m.p. 103-105°C。

$C_{28}H_{34}F_6N_2O_2$ 之元素分析: 理論值: C, 61.76; H, 6.29; N, 5.14。實測值: C, 61.60; H, 6.32; N, 5.08。

實施例 24

17β -N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 (化合物 24)

在 3-氧基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-17 β -羧酸 (Rasmusson, G.H., et al., J. Med. Chem., 29, 2298 (1986)) (0.021克, 0.063毫莫耳) 懸浮於無水二氯甲烷 (6毫升) 及無水吡啶 (8.1毫升, 0.1毫莫耳) 之懸浮液中, 於 0°C 下加入硫醯氯 (6.8毫升, 0.095毫莫耳)。移去冰浴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(44)

並讓反應混合物溫熱至室溫。1小時後，加入甲苯(1毫升)並將反應混合物真空濃縮。將殘餘物溶於無水二氯甲烷(1.5毫升)及無水吡啶(8.5毫升，0.11毫莫耳)並於室溫下加入2-第三丁基-5-三氟甲基苯胺(0.023克，0.126毫莫耳)。13小時後，加入二氯甲烷(20毫升)並將反應混合物用1N硫酸，飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，然後經硫酸鈉乾燥，過濾及真空濃縮。將殘餘物在7克矽膠上層析，用2.5-5%甲醇-二氯甲烷梯度溶析，得到0.01克白色泡沫體。將該物質自乙酸乙酯-己烷中結晶，得到為白色固體之17β-N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-1-烯-3-酮，m.p. 263-264°C。質譜(m/z) = 517 MH⁺

實施例25

17β-N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5α-雄固-3-酮(化合物25)

化合物25按照實施例1所述之方法製備，但用對應量之2-第三丁基-5-三氟甲基苯胺取代2,5-貳(三氟甲基)苯胺。

熔點：256-259°C

C₃₀H₄₁F₃N₂O₂之元素分析，

理論值：C, 69.47; H, 7.97; N, 5.40。

實測值：C, 69.49; H, 8.00; N, 5.41。

實施例26

17β-N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-甲基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

4-氯雜-5 α -雄固-3-酮 (化合物 26)

化合物 26 按照與實施例 3 類似之方法製備。

熔點：229-232 $^{\circ}$ C

$C_{31}H_{43}F_3N_2O_2$ 之元素分析，

理論值：C, 69.90; H, 8.14; N, 5.26。

實測值：C, 69.79; H, 8.07; N, 5.19。

實施例 2717 β -N-(2,5-二-第三丁基)苯胺甲醯基-4-氯雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮 (化合物 27)

化合物 27 按照與實施例 3 類似之方法製備。

熔點：165-171 $^{\circ}$ C (分解)

$C_{33}H_{48}N_2O_2 \cdot 2/3H_2O$ 之元素分析，

理論值：C, 76.70; H, 9.62; N, 5.42。

實測值：C, 76.76; H, 9.51; N, 5.43。

實施例 2817 β -N-(2,5-二-第三丁基)苯胺甲醯基-4-氯雜-5 α -雄固-3-酮 (化合物 28)

化合物 28 按照實施例 1 所述之方法製備，但用對應量之 2,5-二第三丁基苯胺取代 1-胺基-1-(4-氯苯基)環戊烷。

熔點：162-164 $^{\circ}$ C

$C_{33}H_{50}N_2O_2 \cdot 1/4H_2O$ 之元素分析，

理論值：C, 77.52; H, 9.96; N, 5.48。

實測值：C, 77.58; H, 9.97; N, 5.48。

實施例 29

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(46)

17β-N-(2,5-二-第三丁基)苯胺甲醯基-4-甲基-4-氮雜-5α-雄固-3-酮(化合物29)

化合物29按照類似實施例2之方法製備。

熔點：150-152℃

C₃₄H₅₂N₂O₂之元素分析，

理論值：C, 78.41; H, 10.06; N, 5.38。

實測值：C, 78.17; H, 10.01; N, 5.33。

實施例30

17β-N-(2,5-貳(三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-(7β-甲基)-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物30)

A. 3β-三異丙烷氧基氧雄固烯酸甲酯

將3β-羥基氧雄固烯酸甲酯(J. Med. Chem. 27, 1690)(516克, 1.55毫莫耳)懸浮於DMF(800毫升)之懸浮液加熱至55℃, 於劇烈機械攪拌下加入咪唑(264克, 3.88毫莫耳), 繼而逐滴加入三異丙烷氧基氯化物(360克, 1.87毫莫耳)。在約一半的三異丙烷氧基氯化物被加入後反應混合物變成均質且反應溫度上升至約70℃。1.5小時後, 藉TLC(35%乙酸乙酯/己烷)證明反應已達完全且形成稠厚流漿。將反應混合物冷卻至0℃, 於攪拌下加入1升冰水, 濾集固體並用水(500毫升)及甲醇(500毫升)洗滌。將生成之黃褐色固體懸浮於甲醇(1升)中, 並讓其攪拌整夜, 過濾後得到3β-三異丙烷氧基氧雄固烯酸甲酯, 其為具有足夠純度之黃褐色固體, 可被用於下列步驟。

B. 3β-三異丙烷氧基-7-氧基-斷雄固酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

在鉻酸(50.7克, 507毫莫耳)懸浮於二氯甲烷(175毫升)之懸浮液中, 於0℃下加入3,5-二甲基吡唑(48.7克, 507毫莫耳)並將反應混合物攪拌30分鐘。繼而加入在二氯甲烷(120毫升)中之3-β-三異丙基矽烷氧基斷雄固酸甲酯(部份A所製備, 31克, 63.4毫莫耳)並讓反應混合物於室溫下攪拌21小時。然後加入NaOH之水溶液(2N, 100毫升), 繼而加入寅式鹽(約200 cc), 將反應混合物經玻璃棉過濾, 將溶劑在真空中移除及將生成之殘餘物在乙酸乙酯與水間分溶。將有機相用2N NaOH, 水及飽和氯化鈉溶液洗滌, 然後經硫酸鎂乾燥及藉旋轉蒸發移除溶劑。將殘餘物在矽膠上急速層析(5-15%乙酸乙酯/己烷), 得到為白色固體之3β-三異丙基矽烷氧基-7-氧基斷雄固酸甲酯; 產量: 13.8克(43%); $C_{30}H_{50}O_4Si$ 之元素分析, 理論值: C, 71.66; H, 10.02; 實測值: C, 71.43; H, 10.10。

C. 3β-三異丙基矽烷氧基-7β-甲基斷雄固酸甲酯

在甲基三苯磷碘化物(14克, 34.6毫莫耳)於四氫呋喃(THF 60毫升)之疏漿中, 於0℃下加入正-丁基鋰(21.7毫升, 1.6M在己烷中, 34.7毫莫耳)。攪拌20分鐘後, 加入3β-三異丙基矽烷氧基-7-氧基-斷雄固酸甲酯(8.72克, 17.3毫莫耳)溶於25毫升THF之溶液, 10分鐘後加入水(120毫升), 繼而加入飽和NaHSO₄水溶液(15毫升)。然後將該產物用乙酸乙酯(200毫升)萃取, 經MgSO₄乾燥, 濃縮至約50毫升, 用叁(三苯磷)鎳氯化物(460毫克, 0.51毫莫耳)處理及於氫氛圍下攪拌整夜。將觸媒經矽膠柱過濾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

並將濃液濃縮及在矽膠上急速層析(35%乙酸乙酯/己烷)，得到為白色泡沫體之 3β -三異丙基矽烷氧基- 7β -甲基斷雄固酸甲酯；產量：4.29克， $7\beta:7\alpha$ 表異構物之3:1混合物(86%)； $C_{31}H_{54}O_3Si$ 之元素分析，理論值：C, 74.04；H, 10.82；實測值：C, 74.15；H, 10.88。

D. 3β -羥基- 7β -甲基氧雄固烯酸甲酯

在 3β -三異丙基矽烷氧基- 7β -甲基氧雄固烯酸甲酯(4.25克，8.45毫莫耳)溶於25毫升THF之溶液中加入四丁銻氟化物(17毫升，1M/在THF中，17毫莫耳)，繼而於室溫下攪拌6小時。加入水(100毫升)及乙酸乙酯(150毫升)，並將有機相用水及飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥及濃縮。將生成之濃縮液在矽膠上急速層析(25-40%乙酸乙酯/己烷)。得到 3β -羥基- 7β -甲基氧雄固烯酸甲酯；產量：2.65克(90%)； $C_{22}H_{34}O_3 \cdot 1/4H_2O$ 之元素分析，理論值：C, 75.28；H, 9.91；實測值：C, 75.67；H, 9.98。

E. 17β -羰甲氧基- 7β -甲基-雄固-4-烯-3-酮

在 3β -羥基- 7β -甲基氧雄固烯酸甲酯(6.6克，19毫莫耳)溶於220毫升丙酮之溶液中加入7.5毫升Jones'試劑(3.1 M, 23.3毫莫耳)，然後將反應混合物攪拌1小時及濃縮至約40毫升。將生成之殘餘物溶混於乙酸乙酯中，用2N NaOH，水及飽和NaCl水溶液洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮及在矽膠上急速層析(35%乙酸乙酯/己烷)，得到為黃色油之 17β -羰甲氧基- 7β -甲基-雄固-4-烯-3-酮；產量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

: 2.73克 (42%) ; $[MH^+]C_{22}H_{33}O_5$ 之高解析質譜，計算值：
345.2430；實測值：。

F. 17 β -羰甲氧基-7 β -甲基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸

在 17 β -羰甲氧基-7 β -甲基-雄固-4-烯-3-酮 (2.9克，8.4 毫莫耳) 溶於 60 毫升第三丁醇之溶液中加入在 6 毫升水中之碳酸鈉 (1.04克，8.4 毫莫耳)，過碘酸鈉 (9克，42毫莫耳) 及過錳酸鉀 (134毫克，850毫莫耳) 在約 35 毫升之流漿中，然後將反應混合物回流加熱 48 小時。冷卻至室溫後，將固體濾除，用水洗滌及濃縮，留下水性殘餘物，將其用飽和 $NaHSO_4$ 水溶液酸化，用乙酸乙酯萃取，用水及飽和 $NaCl$ 水溶液洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮及在矽膠上急速層析 (5-10% 甲醇 / 二氯甲烷)，得到 17 β -羰甲氧基-7 β -甲基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸；產量：1.2 克 (39%) ; $[MH^+]C_{21}H_{33}O_5$ 之高解析質譜，理論值：365.2328；實測值：365.2328。

G. 17 β -羰甲氧基-7 β -甲基-4-氮雜-5 α -雄固-3-酮

在 17 β -羰甲氧基-7 β -甲基-5-氧基-A-去甲-3,5-斷雄固-3-酸 (1.2克，3.29毫莫耳) 懸浮於 8 毫升無水乙二醇之懸浮液中於 -40 $^{\circ}C$ 下加入氨 (約 15 毫升，4.2毫莫耳)，將該混合物攪拌 30 分鐘，然後加熱至 170 $^{\circ}C$ 歷 45 分鐘。繼而將該反應混合物冷卻至室溫並加入水。將生成之流漿用乙酸乙酯萃取，將萃取液用飽和氯化鈉水溶液洗滌，經硫酸鎂乾燥及濃縮。將生成之濃縮液在矽膠上急速層析 (3-5%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(50)

甲醇 / 二氯甲烷)，得到 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜-雄固-5-烯-3-酮；產量：590毫克，(52%)；

$C_{21}H_{31}NO_3$ 之元素分析，理論值：C, 73.01；H, 9.04；N, 4.05；實測值：C, 72.97；H, 8.98；N, 4.04。

H. 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-3-酮在 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-5-烯-3-酮(590毫克，1.71毫莫耳)溶於20毫升乙酸中之溶液中，加入氧化鉑(60毫克，0.26毫莫耳)。在生成之混合物中加入40 psi 氫氣，然後振搖16小時及用氮氣洗氣。將觸媒過濾並濃縮濾液。將生成之油在矽膠上急速層析(3-5% 甲醇 / 二氯甲烷)，得到 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-3-酮；產量：465 毫克(78%)；[MH⁺]

$C_{21}H_{34}NO_3$ 之高解析質譜，理論值：348.2539，實測值：348.2537。

I. 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-1-烯-3-酮

在 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-3-酮(182毫克，0.52毫莫耳)溶於4 毫升二噁烷之溶液中，加入2,3-二氯-5,6-二氟基苯并醌(120毫克，0.52毫莫耳)及貳(三甲基矽烷基)三氟乙醯胺(0.56毫升，2.1毫莫耳)並將該混合物於室溫下攪拌整夜。將反應混合物濃縮並將生成的油溶混於二氯甲烷(75毫升)中，然後用2N NaOH，水及飽和NaCl水溶液洗滌，經MgSO₄ 乾燥及濃縮。將生成之濃縮液在矽膠上急速層析(50% 乙酸乙酯 / 己烷)，得到為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

黃褐色泡沫體之 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-1-烯-3-酮；產量：150 毫克 (83%)， $[MH^+]$

$C_{21}H_{32}NO_3$ 之高解析質譜，理論值：346.2382；實測值：346.2382。

J. 3-氧基-4-氮雜- 7β -甲基- 5α -雄固-1-烯- 17β -羧酸

在 17β -巰甲氧基- 7β -甲基-4-氮雜- 5α -雄固-1-烯-3-酮 (180 毫克，0.52 毫莫耳) 懸浮於 5 毫升二噁烷之懸浮液中，於 55°C 下，加入在水 (2 毫升) 中之氫氧化鋰 (43 毫克，1.02 毫莫耳) 及將反應混合物攪拌 24 小時。加入水 (25 毫升)，繼而加入飽和 NaHSO_4 水溶液，用乙酸乙酯萃取，繼而用飽和 NaCl 水溶液洗滌，經 MgSO_4 乾燥及濃縮成殘餘物，將殘餘物在矽膠上急速層析 (50% 乙酸乙酯 / 己烷)，得到白色固體；產量：94 毫克 (55%)， $[MH^+]$ $C_{20}H_{30}NO_3$ 之高解析質譜，理論值：332.2226，實測值：332.2225。

K. 17β -N-(2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜- 7β -甲基- 5α -雄固-1-烯-3-酮

在 3-氧基-4-氮雜- 7β -甲基- 5α -雄固-1-烯- 17β -羧酸 (50 毫克，0.15 毫莫耳) 懸浮於 1.5 毫升含 0.03% DMF 之甲苯之懸浮液中，於 0°C 下加入吡啶 (0.030 毫升，0.37 毫莫耳) 及硫醯氯 (0.013 毫升，0.18 毫莫耳)。15 分鐘後，將反應混合物溫熱至室溫歷 1.5 小時，然後經由共沸移除過多試劑及將生成之固體與 1.5 毫升甲苯相混形成流漿。將反應混合物用 4-(N,N-二甲胺基)吡啶 (約 1 毫克) 處理，然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(52)

後加熱至100℃並加入2,5-貳(三氟甲基)苯胺(0.035毫升, 0.22毫莫耳)。3.5小時後將反應混合物濃縮, 在乙酸乙酯/飽和NaHSO₄水溶液間分溶, 然後將有機相用2N NaOH及飽和NaCl水溶液洗滌, 經MgSO₄乾燥及濃縮。濃縮物經急速層析(10%乙酸乙酯/二氯甲烷), 繼而經HPLC(BDS Hypersil C8柱, 40-70% CH₃CN/水)純化, 然後凍乾, 得到白色固體; 產量: 12毫克(15%); [MH⁺]
C₂₈H₃₃F₃N₂O₂之高解析質譜, 理論值: 543.2456; 實測值: 543.2446。

實施例31

7β-N-(2-第三丁基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-7β-甲基-5α-雄固-1-烯-3-酮(化合物31)

於0℃下, 在3-氧基-4-氮雜-7β-甲基-5α-雄固-1-烯-17β-羧酸(實施例31之部分J所製得者)(38毫克, 0.12毫莫耳)懸浮於1.5毫升含0.03% DMF之甲苯之懸浮液中加入吡啶(0.023毫升, 0.29毫莫耳)及硫醯氯(0.010毫升, 0.14毫莫耳)。15分鐘後, 將反應混合物溫熱至室溫歷1.5小時, 過多的試劑經由共沸移除, 將生成的固體溶於二氯甲烷(1毫升)中, 然後用吡啶(0.025毫升, 0.30毫莫耳)及2-第三丁基-5-三氟甲基苯胺(50毫克, 0.23毫莫耳)處理。24小時後, 將反應混合物用二氯甲烷稀釋(20毫升), 用飽和NaHSO₄水溶液, 2N NaOH及飽和NaCl水溶液洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 濃縮及在矽膠上經急速層析純化(40%乙酸乙酯/己烷); 產量: 15毫克(25%); [MH⁺]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(53)

$C_{31}H_{42}F_3N_2O_2$ 之高解析質譜，理論值：531.3198及實測值：531.3206。

實施例 32

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-7 β -甲基-5 α -雄固-1-烯-3-酮(化合物 32)

本化合物按照實施例 3 之方法製備，不過用實施例 31 之部份 J 製得之對應量之 3-氧基-4-氮雜-7 β -甲基-5 α -雄固-1-烯-17 β -羧酸取代 3-氧基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-17 β -羧酸。

實施例 33

17 β -N-9-(4-第三丁基苯基)雙環[3.3.1]壬胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

化合物 33 按照實施例 3 之方法製備，用 9-胺基-雙環[3.3.1]壬烷取代 1-胺基-1-(4-氯苯基)環戊烷。

熔點：277-280 $^{\circ}C$ 。

實施例 34-57

此等化合物按照實施例所述之方法製備。無法從市面上獲得之胺按照 W094/14833 所述製備。

34. 17 β -N-(5-氯-2-第三丁基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

35. 17 β -N-(4-溴-2-第三丁基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

36. 17 β -N-(2-第三丁基-5-苯基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

五、發明說明 (54)

37. 17β -N-(4-第三丁基-2-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
38. 17β -N-(2-苯基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
39. 17β -N-(2-第三丁基-5-(4-氯苯基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
40. 17β -N-(2-(4-第三丁基)苯基-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
41. 17β -N-(2-第三丁基-5-(4-第三丁基)苯基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
42. 17β -N-(4-氯-2,5-貳(三氟甲基))苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
43. 17β -N-(2-(2,4-二氯苯基)-5-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
44. 17β -N-(4-溴-2-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
45. 17β -N-(5-溴-2-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
46. 17β -N-(4,5-二溴-2-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
47. 17β -N-(5-第三丁基-4-氯-2-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
48. 17β -N-(5-第三丁基-6-氯-2-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

49. 17β -N-(2,4-貳(三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
50. 17β -N-(2-第三丁基-4-三氟甲基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
51. 17β -N-(4-第三丁基-2-三氟甲基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
52. 17β -N-1-(4-氟苯基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
53. 17β -N-1-(3-(3-氟苯基)苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
54. 17β -N-1-(5-茛基)環己胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
55. 17β -N-1-(5-氯-2,4-二甲基苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
56. 17β -N-2-(4-三氟甲苯基)雙環[3.2.1]辛胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮
57. 17β -N-(5-溴-2-第三丁基)苯胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固-1-烯-3-酮

實施例 58

(A) 穿皮系統 - 對 1000 個貼片而言

成份	量
活性化合物	40 克
矽酮液體	450 克
膠體二氧化矽	25 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(56)

將矽酮流體及活性化合物混合在一起及加入膠體二氧化矽以增加黏度。然後將該物質加到繼而被熱封之聚合物層合物中，該層合物由下列組成：聚酯釋放內襯，由矽酮或丙烯酸系聚合物組成之皮膚粘著劑，由聚烯烴（例如聚乙烯、聚乙酸乙烯酯或聚胺基甲酸酯）組成之控制膜，以及由聚酯多層層合物組成之不透性背膜。然後將生成之層合片切成10 cm²貼片。

(B) 口服錠劑 - 對1000粒錠而言

成份	量
活性化合物	20克
澱粉	20克
硬脂酸鎂	1克

將活性化合物及澱粉用水製粒及乾燥。將硬脂酸鎂加到乾燥顆粒中並將混合物充分摻合。將摻合之混合物壓製成錠。

(C) 栓劑 - 對1000粒栓劑而言

成份	量
活性化合物	25克
可可脂水楊酸鈉	250克
Witepsol S55	1725克

將活性成份混合及融化。然後將活性化合物分散於熔融混合物中，繼而倒入模中並讓其冷卻。

(D) 注射劑 - 對100支安瓿而言

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(57)

成份	量
活性化合物	5克
緩衝劑	適量
丙二醇	400毫克
注射用水	600毫升

將活性化合物及緩衝劑於約50℃下溶於丙二醇。然後於攪拌下加入注射用水，並將生成之溶液過濾，充填入安瓿，密封及藉高壓加熱滅菌。

(E) 膠囊 - 對1000個膠囊而言

成份	量
活性化合物	20克
乳糖	450克
硬脂酸鎂	5克

將細磨之活性化合物與乳糖及硬脂酸鹽混合，然後裝入明膠膠囊中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

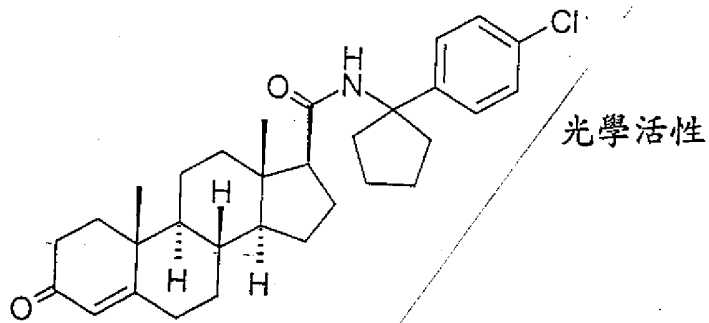
線

408127

89年4月26日 修正
補充

第83108128號專利申請案
中文補充說明書(89年4月)

17 β -N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮或其水合
物之物化數據。

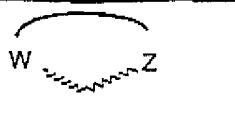
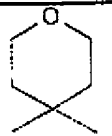
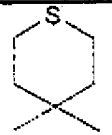


元素分析：計算值 C 75.35 H 8.16 N 2.83；實際值 C 75.29, H 8.23,
N 2.76


熔 點：112-115°C

86年3月20日 修正
補充

G1074 實例

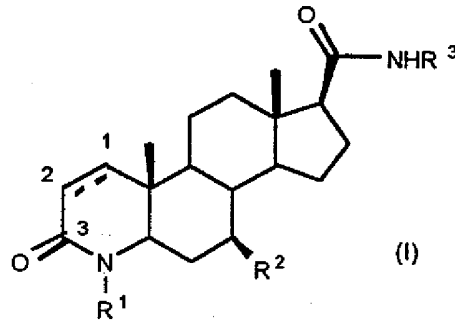
實例		R ¹	R ²	R ⁴ R ⁵	X	C _{1,2}	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	環戊基	H	H	4-Cl	H	CH ₂ CH ₂	-	-	-
2	環戊基	CH ₃	H	4-Cl	H	CH ₂ CH ₂	-	-	-
3	環戊基	H	H	4-Cl	H	CH=CH	-	-	-
4	環戊基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
5	環己基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
6	環己基	H	H	4-Cl	H	CH=CH	-	-	-
7	環戊基	H	H	4-CF ₃	H	CH=CH	-	-	-
8	環戊基	H	H	4-(甲基)	H	CH=CH	-	-	-
9	環戊基	H	H	4-F	H	CH=CH	-	-	-
10	環己基	H	H	4-F	H	CH=CH	-	-	-
11	環己基	H	H	4-(甲基)	H	CH=CH	-	-	-
12	環己基	H	H	-OCH ₂ O-	H	CH=CH	-	-	-
13	環庚基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
14	 4-四氫-吡喃基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
15	環丙基	H	H	2,4-Cl ₂	H	CH=CH	-	-	-
16	2,2-Et ₂ -環丙基	H	H	4-CF ₃	H	CH=CH	-	-	-
17	4,4-Me ₂ -環己基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
18	4-丁基-環-己基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
19	環庚基 ^l	H	H	3-CF ₃	H	CH=CH	-	-	-
20		H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-
21	2,2-(乙基) ₂ -環丙基	H	H	4-苯基	H	CH=CH	-	-	-
22	-	H	H	-	H	CH ₂ CH ₂	CF ₃	H	CF ₃

408127

實例		R ¹	R ²	R ⁴ R ⁵	X	C ₁₋₂	R ⁰	R ⁷	R ⁸
23	-	CH ₃	H	-	H	CH ₂ CH ₂	CF ₃	H	CF ₃
24	-	H	H	-	H	CH=CH	丁基 ^t	H	CF ₃
25	-	H	H	-	H	CH ₂ CH ₂	丁基 ^t	H	CF ₃
26	-	CH ₃	H	-	H	CH ₂ CH ₂	丁基 ^t	H	CF ₃
27	-	H	H	-	H	CH=CH	丁基 ^t	H	Bu ^t
28	-	H	H	-	H	CH ₂ CH ₂	丁基 ^t	H	Bu ^t
29	-	CH ₃	H	-	H	CH ₂ CH ₂	丁基 ^t	H	Bu ^t
30	-	H	CH ₃	-	H	CH=CH	CF ₃	H	CF ₃
31	-	H	CH ₃	-	H	CH=CH	丁基 ^t	H	CF ₃
32	環戊基	H	CH ₃	4-Cl	H	CH=CH	-	-	-
33	雙環[3.3.1]壬基	H	H	4-丁基 ^t	H	CH=CH	-	-	-

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 雄烯酮)

本發明係關於式 (I) 化合物：



其中碳 1 及 2 是藉單鍵或雙鍵連接在一起；

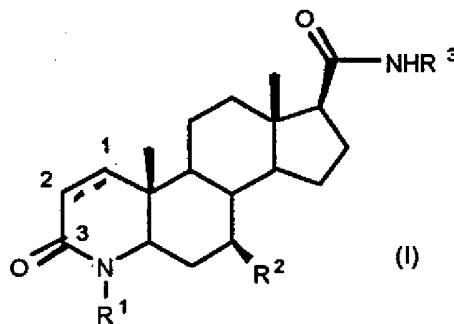
R¹ 為氫或甲基；

R² 為氫或甲基；

R³ 為 (A) 或 (B)：

英文發明摘要 (發明之名稱： "ANDROSTENONES")

The present invention relates to compounds of formula (I),



wherein carbons 1 and 2 are joined by either a single or a double bond;

R¹ is hydrogen or methyl;

R² is hydrogen or methyl;

R³ is (A)

or

(B)

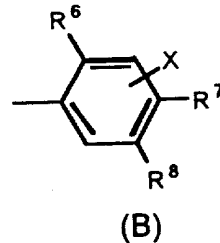
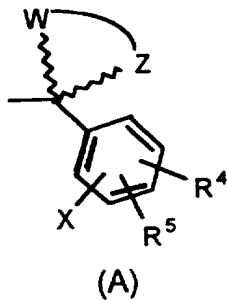
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

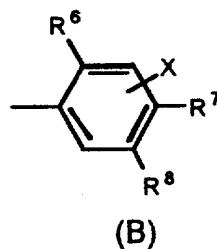
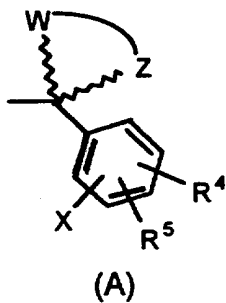


其中 X, W, Z, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 及 R⁸ 為各種基團，
 以及其醫藥上可接受之媒合物及其在治療雄激素反應性 -
 及雄激素媒介 - 疾病上之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱:)



wherein X, W, Z, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are various groups,

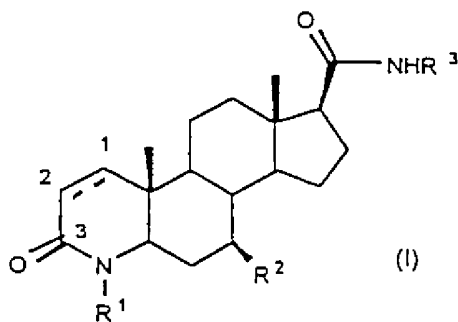
and pharmaceutically acceptable solvates thereof and their use in the treatment
 of androgen responsive and mediated diseases.

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種如式 (I) 之化合物：

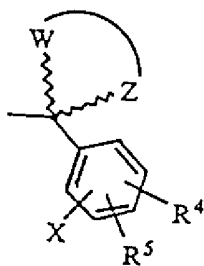


其中碳 1 及碳 2 是藉單鍵或雙鍵連接；

R¹ 為氫或甲基；

R² 為氫或甲基；

R³ 為 (A)：



(A)

其中 R⁴ 及 R⁵ 各為氫、直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷氧基、三氟甲基、鹵原子、苯基；

W 及 Z 為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成：

- 1) 飽和之 3 員至 8 員環系統，其視情況分別為 1 或多個 C₁₋₄ 烷基所取代，
- 2) 四氫吡喃環或四氫硫代吡喃環，
- 3) C₇₋₁₀ 雙 (飽和碳環)；

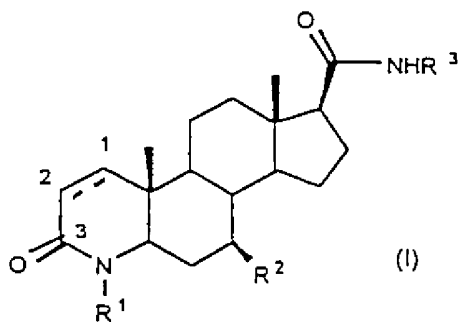
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

1. 一種如式 (I) 之化合物：

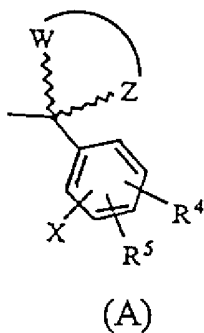


其中碳 1 及碳 2 是藉單鍵或雙鍵連接；

R^1 為氫或甲基；

R^2 為氫或甲基；

R^3 為 (A)：



其中 R^4 及 R^5 各為氫、直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、鹵原子、苯基；

W 及 Z 為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成：

- 1) 飽和之 3 員至 8 員環系統，其視情況分別為 1 或多個 C_{1-4} 烷基所取代，
- 2) 四氫吡喃環或四氫硫代吡喃環，
- 3) C_{7-10} 雙 (飽和碳環)；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

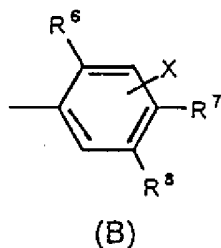
裝

訂

六、申請專利範圍

X 為氫；

或者為 (B)：



其中 R⁶ 為三氟甲基、或為分枝 (C₄₋₇) 烷基；

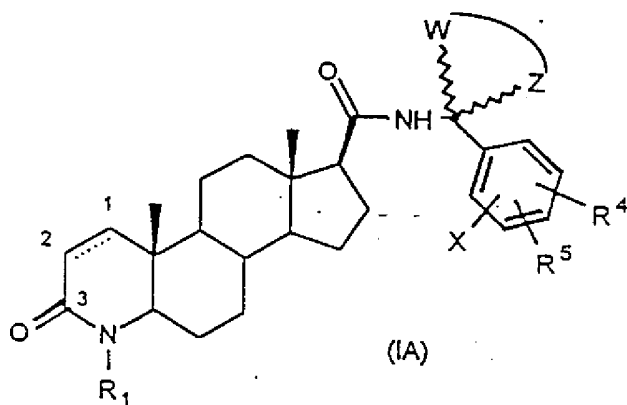
R⁸ 為三氟甲基、或為分枝 (C₄₋₇) 烷基；以及

R⁷ 係氫；

X 為氫；

或其醫藥上可接受之水合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R² 為氫。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中碳 1 及 2 係藉雙鍵連接。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如式 (IA) 之化合物：



(IA)

六、申請專利範圍

其中碳 1 及 2 藉單鍵或雙鍵連接在一起；

R^1 為氫或甲基；

其中 R^4 及 R^5 各為氫、直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、鹵原子、苯基；

W 及 Z 為伸烷基，其與彼等連接之碳原子形成：

- 1) 飽和之 3 員至 8 員環系統，其視情況分別為 1 或多個 C_{1-4} 烷基所取代，
- 2) 四氫哌喃環或四氫硫代哌喃環，
- 3) C_{7-10} 雙(飽和碳環)；

X 為氫。

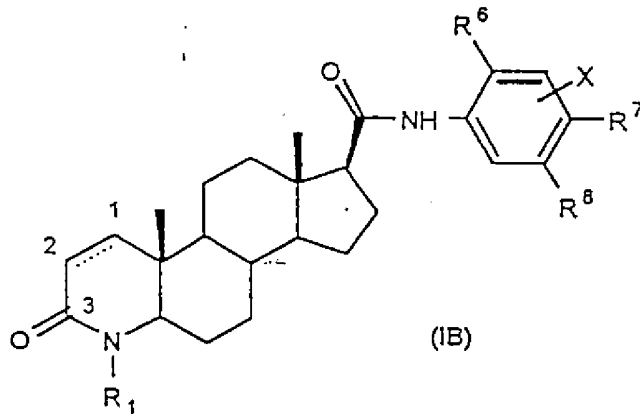
5. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 中至少一者不為氫。
6. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物，其在苯環之對(4-)位上含有取代基。
7. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物， R^4 及 R^5 中至少一者為 C_{1-6} 烷基、直鏈或分支 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基、鹵原子或苯基。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R^4 及 R^5 中至少一者為分枝 C_{1-6} 烷基、三氟甲基或鹵原子。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為如式 (IB) 之化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍



其中碳 1 及 2 藉單鍵或雙鍵接合；

R^1 為氫或甲基；

R^6 為三氟甲基、或為分枝 (C_{4-7}) 烷基；

R^8 為三氟甲基、或為分枝 (C_{4-7}) 烷基；

R^7 係氫，

X 為氫。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R^6 為分枝 (C_{4-7}) 烷基，及 R^8 為三氟甲基。

11. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R^6 及 R^8 各為三氟甲基或第三丁基。

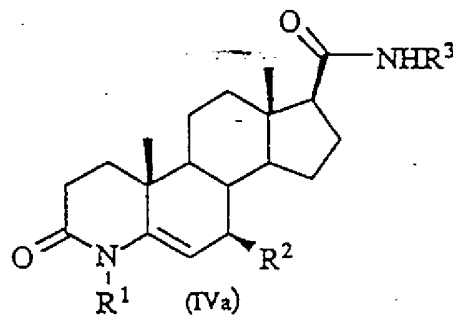
12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其為 17β

-N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-4-氮雜-5 α -雄固
-1-烯-3-酸或其醫藥上可接受之水合物。

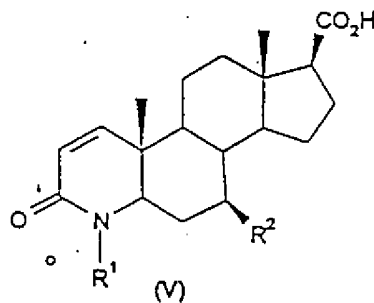
六、申請專利範圍

13. 一種用於治療或預防雄激素反應性或媒介之疾病之醫藥組合物，其包含申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之載劑。
14. 一種製備根據申請專利範圍第1項之化合物之方法，其包含：

(A) 對式(I)中碳1及2藉單鍵連接之化合物而言，氫化式(IVa)化合物：



(B) 對式(I)中碳1及2藉雙鍵連接之化合物而言，令式(V)化合物：



與式(IIa)化合物反應



以及若需要及/或期望，可將如此得到之化合物進行

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

一或多種下列反應：

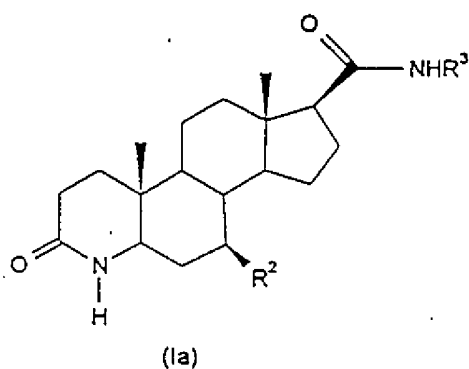
(i) 交互轉換成其他式(I)化合物；

(ii) 移除保護基；及/或

(iii) 將式(I)化合物或其媒合物轉變成其醫藥上可接受之水合物。

15. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中在方法(B)中，式(V)化合物與式(IIa)化合物反應之前，先於存在鹼下用鹵化劑處理。

16. 根據申請專利範圍第14項之方法，其中在步驟(i)中，式(I)中碳1及2間為雙鍵且R¹為氫之化合物係藉將式(Ia)化合物脫氫而製備：



17. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其為 17β

-N-1-(4-氯苯基)環戊胺甲醯基-雄固-4-烯-3-酮或其水合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂