

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C401/00

A61K 31/59

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95192735.3

[45]授权公告日 2001年10月24日

[11]授权公告号 CN 1073557C

[22]申请日 1995.3.23

[21]申请号 95192735.3

[30]优先权

[32]1994.3.23 [33]GB [31]9405715.5

[86]国际申请 PCT/GB95/00658 1995.3.23

[87]国际公布 WO95/25718 英 1995.9.28

[85]进入国家阶段日期 1996.10.24

[73]专利权人 医学与化学研究所

地址 美国马萨诸塞州

[72]发明人 R·H·赫斯 S·K·S·塞迪

[56]参考文献

WO 9309093 1993. 5. 13 _

WO 9319044 1993. 9. 30 _

审查员 陈 矛

[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 唐伟杰

权利要求书3页 说明书44页 附图页数0页

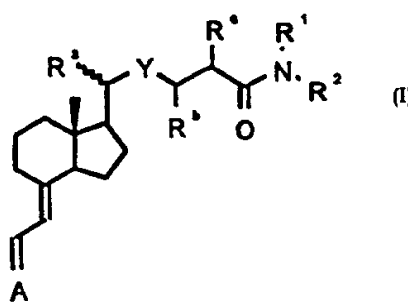
[54]发明名称 维生素D酰胺衍生物

[57]摘要

通式(I)化合物。

其中R¹和R²可相同或不同各自代表氢原子或脂肪、环脂、芳脂或芳香基团,或与其相连的氮原子一起形成杂环基团;R³代表α-或β-构型的甲基;R^a和R^b之一代表羟基或保护的羟基,另一个代表氢原子;Y代表一共价键或含有至多3个碳原子的亚烷基;而A代表1α-羟化维生素D或其类似物A-环特有的亚环己基部分。

本发明的活性化合物显示细胞调制活性和高钙血活性的分离,而且作用时间延长。

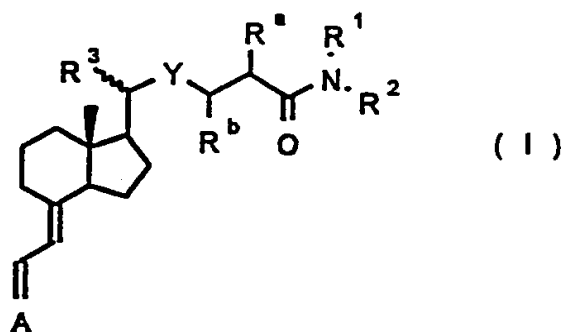


知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 的化合物:



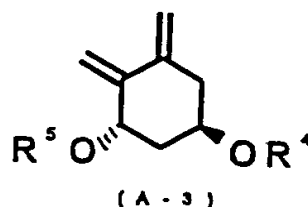
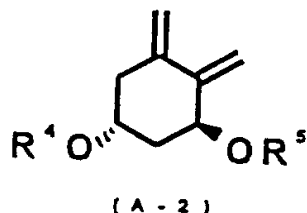
其中 R^1 和 R^2 可相同或不同且各自代表氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{6-12} 芳基 C_{1-4} 烷基, C_{6-12} 芳基和由一个或多个下面基团取代的 C_{6-12} 芳基: 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷酰基, C_{1-4} 烷氨基, 二(C_{1-4} 烷基)氨基, 硝基, 氨基甲酰基和 C_{1-4} 烷酰氨基, 或 R^1 和 R^2 与其相连的氮原子一起形成吡咯基, 吡唑基, 咪唑基, 吲哚基, 吲唑基, 嘌呤基, 吡咯烷基, 咪唑烷基, 吡唑烷基, 哌啶基, 吗啉基, 噻唑烷基或硫代吗啉基;

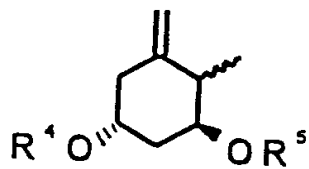
R^3 代表 α - 或 β - 构型的甲基;

R^a 和 R^b 之一代表羟基或保护的羟基, 另一个代表氢原子;

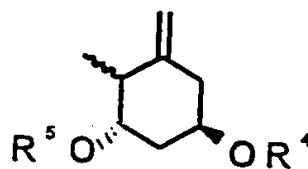
Y 代表一共价键或含有至多 3 个碳原子的亚烷基;

而 A 代表下面基团之一:

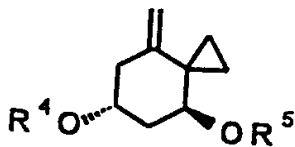




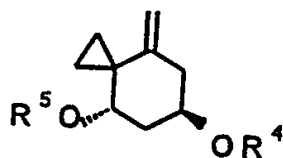
(A-4)



(A-5)

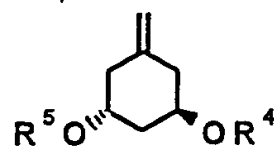


(A-6)



(A-7)

和



(A-8)

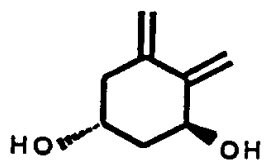
其中 R^4 和 R^5 分别选自氢原子和 O-保护基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自选自甲基、乙基、异丙基和苯基或 R^1R^2N- 代表哌啶子基或吗啉代基。

3. 权利要求 1 要求的化合物, 其中 R^a 和 R^b 之一代表被保护的羟基, 其中保护基为任选插入了一个或多个氧原子的 C_{1-6} 烷基。

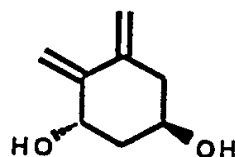
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 代表醚化甲硅烷基团。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 A = 代表下列基团之一:



(A-2a)

和



(A-3a)

6. 权利要求 1 要求化合物, 其为 20, 20-二甲基, 20-亚甲基和 20-螺环丙基类似物。

7. 前述任一权利要求的活性化合物在制备用于治疗 and/或预防人或动物体中下列疾病的药物中的用途: 佝偻病、骨软化、骨

质疏松、甲状旁腺机能减退、低磷酸盐血症、低钙血症和/或伴随的骨疾病、低钙血性手足搐搦、肾衰竭、肾性骨营养不良、胆汁性肝硬变、脂肪肝、继发性低钙血症和/或伴随的骨疾病，伤口愈合、出生率控制、甲状旁腺激素的抑制、凝血疾病肿瘤疾病、感染、骨疾病、自身免疫病、宿主-移植物反应、移植排斥、炎症性疾病、瘤形成、增生、肌病、肠病、脊椎炎性心脏病、皮肤性疾病、高血压、类风湿性关节炎、哮喘、认知损害或老年性痴呆。

8. 含有权利要求 1-6 任一项的活性化合物和与之混合的一种或多种生理可接受载体或赋形剂的药物组合物。

9. 权利要求 1 中所定义的通式 (I) 化合物的制备方法，该方法包括以下一步或多步：

A) 将通式 (I) 的 5, 6-反式化合物异构化为相应的 5, 6-顺式异构体，然后必要时和/或需要时除去任何 O-保护基；

B) 将通式 (I) 的 1-未取代的 5, 6-反式类似物羟基化制备通式 (I) 的 5, 6-反式异构体，然后必要时和/或需要时异构化和/或去除任何 O-保护基；

C) 含有一个或多个阶段中目标 17-位侧链之前体的化合物与一种或多种用于形成目标侧链的反应物反应，然后必要时和/或需要时异构化和/或去除 O-保护基；和

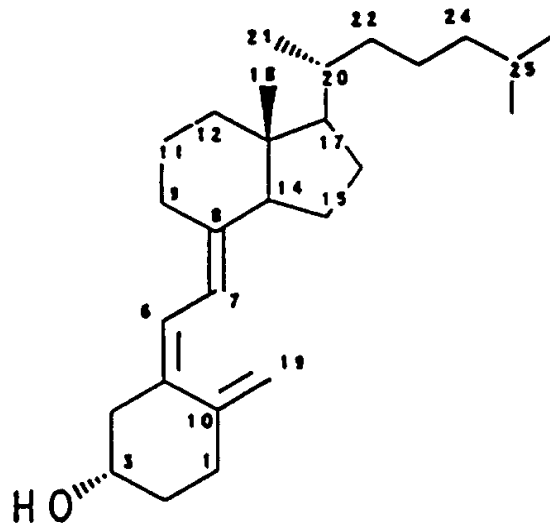
D) 式 (I) 化合物反应改变 A=基团上的取代方式，然后必要时和/或需要时异构化和/或去除保护基。

说明书

维生素 D 酰胺衍生物

本发明涉及新的维生素 D 类似物,更具体地讲涉及 17-位侧链上修饰的 1α -羟基维生素 D_3 类似物。

维生素 D_3 的结构式如下:



已知它在钙代谢中起关键作用,促进钙和磷的肠吸收、保持足够的钙磷血清水平并且在甲状旁腺激素存在下刺激骨液腔中钙的代谢。

自从发现维生素 D 在肝中 25 位体内羟化和肾内 1α -位体内羟化、生成的 $1\alpha, 25$ -二羟基代谢物是生物活性物质以来,对羟化维生素 D 类似物给予了许多关注,起始的愿望是提高对钙代谢的影响。随后发现 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 显示细胞调制活性,包括免疫抑制和免疫增强作用,这导致进一步的研究以寻求具有高水平的这种活性同时对钙代谢作用小的类似物,因为将这种化合物用于细胞调制目的可能需要排除由其钙代谢作用造成的高钙血和累积性毒性问题。

WO 93/09093 中有这方面前期工作的综述,其内容引入本文作为参考。在此综述中指出了几种显示与 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3

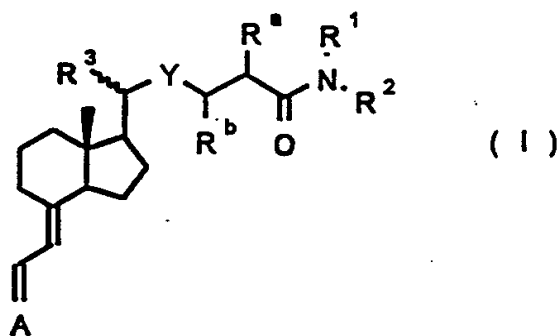
相似水平的细胞调制活性的维生素 D 类似物；但这些类似物仍对钙代谢显示相当作用，这种活性与 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 相比最多减少了 2 个数量级。因此如果用这些类似物进行长期治疗，尤其是需要全身应用时可能会产生累积毒性问题。

已显示这种维生素 D 类似物钙作用的降低可能仅仅由于这些类似物的代谢较快，这降低了体内循环药物的量（见如 Bouillon 等, J. Bone Miner. Res. (1991). 6, P1051 和 Dusso 等, Endocrinology (1991), 128, P1687)。与此相似，细胞调制作用在体内可能被降低，因而所需要的全身给药剂量可能要大于体外实验结果所显示的。

在上述 WO 93/09093 中描述并要求了几种 1α -羟基维生素 D 衍生物和其 20 位差向异构类似物，其中 17 位侧链末端为任选 N-取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基。这种维生素 D 酰胺衍生物对钙代谢显示很小的作用，例如甚至在给予大鼠 100 倍于 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 常规剂量的量时，对血清钙和磷水平的影响也不显著，但却具有强细胞调制作用，这例如被激发细胞分化和成熟作用、抑制增殖和/或活化单核细胞作用所证明；因而它们具有细胞调制对高钙血活性的有利治疗比。这些化合物的细胞调制活性最令人惊异之处是它们具有维生素 D 样大侧链，在 24-或 25-位不带有羟基而且许多化合物在这些位置是不能羟基化的；而先前的研究强烈提示为获得细胞调制活性需要这种羟基。另外，其他研究者发现相应 1α -未取代化合物 17-位侧链中酰氨基团的存在具有拮抗作用，其特征是抗维生素 D 活性（见美国专利 4,217,288）。

本发明是基于如下的发现：17 位侧链为饱和基团并且末端为酰胺基团、在酰胺功能团 α -或 β -位带有羟基的 1α -羟基维生素 D 衍生物显示了生物特性的特别有用的结合，例如细胞调制活性和高钙血活性的良好分离，同时活性持续时间提高。这后一种特性是特别令人惊异的，因为人们认为这些化合物相当于代谢降解产物，本应期望它们比相应的非侧链羟基化维生素 D 酰胺衍生物更迅速地系统中消除。

本发明一方面提供通式 (I) 的化合物：



其中 R^1 和 R^2 可相同或不同各自代表氢原子或脂肪、环脂、芳脂或芳香基团，或与与其相连的氮原子一起形成杂环基团； R^3 代表 α -或 β -构型的甲基； R^a 和 R^b 之一代表羟基或保护的羟基，另一个代表氢原子； Y 代表一共价键或含有至多 3 个碳原子的亚烷基；而 A 代表 1α -羟化维生素 D 或其类似物 A-环特有的亚环己基部分。

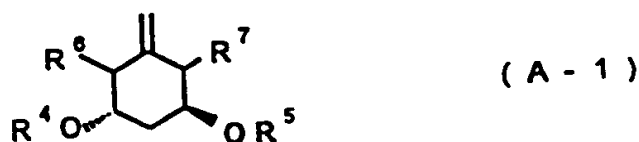
R^1 和 R^2 代表的脂肪基团例如可包括低级烷基，如含至多 6 个碳原子的烷基，如甲基、乙基、丙基和丁基。环脂基团例如可包括低级环烷基，如含 3—8 个碳原子的环烷基，如环丙基、环戊基和环己基。芳脂基团例如可包括 C_6 - 12 芳基 C_1 - 4 烷基，如苄基或苯乙基。芳香基团例如可包括 C_6 - 12 碳环芳基，如苯基或萘基，任选带有一个或多个取代基，取代基例如选自卤素（如氟或溴）、低级（如 C_1 - 4 ）烷基如甲基、低级烷氧基（如甲氧基）、低级烷酰基（如乙酰基）、低级烷氨基（如甲氨基）、二（低级烷基）氨基（如二甲氨基）、硝基、氨基甲酰基、和低级烷酰氨基（如乙酰氨基）。

当 R^1R^2N -代表一杂环基团时，该基团例如可以另外含有一个或多个选自 O、N、S 的杂原子，可含有一个或多个环，每个环为 5 或 6 元，例如 N-连接的吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、嘌呤基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、噻唑烷基和硫代吗啉基。

当式 (I) 中 R^3 为 α -构型的甲基时，化合物为天然维生素 D 衍生物特征性 $20R$ 构型；当 R^3 为 β -构型时，化合物为表-维生素 D 衍生物的 $20S$ 构型。应认识到本发明也包括这两种异构体的混合物

和由于侧链 R^a 或 R^b 羟基连结位点手性中心的存在造成的单个异构体和异构体混合物。

A = 代表的亚环己基环一般在 1α 和 3β 位带有羟基或其被保护的衍生物, 还可带有其他取代基, 例如能增强抗增殖活性和/或刺激分化的取代基。因而 A = 例如可由式(A-1)代表:



其中 R^4 和 R^5 相同或不同、各自代表氢原子或 O—保护基, R^6 和 R^7 相同或不同、选自氢原子和适当的一价或二价取代基团。

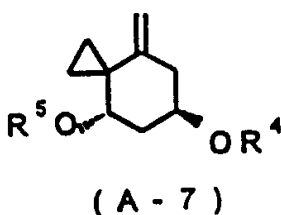
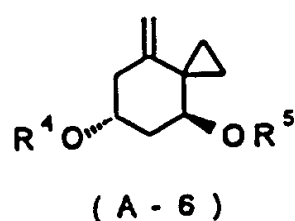
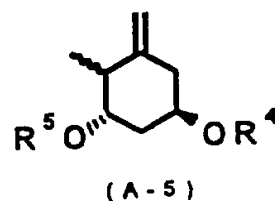
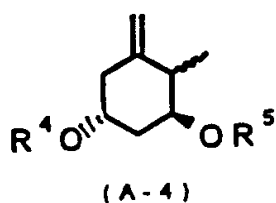
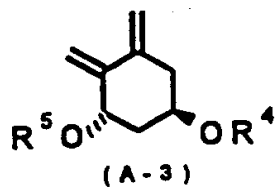
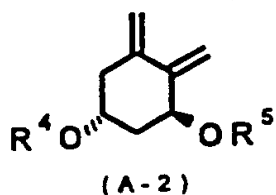
当 R^a 、 R^b 、 R^4 和 R^5 任何基团代表 O—保护基时, 其例如可为可裂解的 O—保护基, 如本领域中公知的那些。适当的保护基包括成醚基团如甲硅烷基(如三(低级烷基)甲硅烷基如三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基; 三(芳基)甲硅烷基如三苯基甲硅烷基; 和混合烷基—芳基甲硅烷基); 任选插入氧原子的低级(如 C_{1-6} 烷基, 如甲基、甲氧基甲基或甲氧基乙氧基甲基; 和环状基团如四羟吡喃。酯化 O—保护基团包括低级(如 C_{1-6} 烷酰基如乙酰基、丙酰基、异丁酰基、或新戊酰基; 芳酰基(如含 7—15 个碳原子)如苯甲酰基或 4—苯基偶氮苯甲酰基; 低级烷磺酰基如(任选卤化的)甲磺酰基; 和芳磺酰基如对甲苯磺酰基。

O—保护的衍生物是制备其中 R^4 和 R^5 代表氢原子且 R^a 和 R^b 之一代表羟基的通式(I)活性化合物的有用中间体。侧链羟基 R^a 或 R^b 的酯化或其他保护还可能对分离式(I)立体异构体有帮助, 侧链羟基的引入通常造成手性中心。应认识到, 当任何 O—保护基在体内代谢中不稳定时, 一般这种式(I)醚和酯可直接用于治疗, 如其中 R^a 或 R^b 代表低级烷氧基的醚。

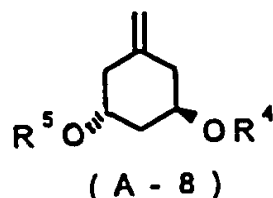
上式(A-1)中 R^6 和 R^7 至少一个为氢时有利。 R^6 和 R^7 中另一个可代表的取代基例如包括亚甲基、甲基和亚乙基(以与连接碳原子

一起形成螺式连接的环丙基)。

落在上式(A-1)中的代表性 A 二基团包括以下基团:



and



可认识到含有(A-2)和(A-3)基团的化合物分别为维生素 D 类似物的 5,6—顺(即 5Z)和 5,6—反(即 5E)异构体。相似地,含(A-4)和(A-5)基团的化合物分别为 10,19—二氢维生素 D 类似物的 5,6—顺和 5,6—反异构体,含(A-8)基团的化合物为 19—去甲基维生素 D 类似物。

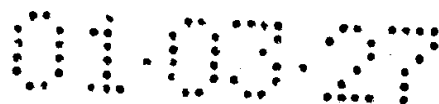
本发明的 5,6—反异构体主要用作如按下文详细描述的方法制备相应的 5,6—顺异构体的中间体。但其中 R⁴ 和 R⁵ 为氢原子或在

代谢中不稳定的基团的 5,6—反异构体常显示生物活性(如比相应的 5,6—顺异构体的活性低一个数量级),因而可用于治疗。

式(I)活性化合物显示细胞调制活性,如由激发细胞分化和成熟、抑制增殖和/或活化单核细胞的作用所证明(如按 Styrt 等 Blood (1986), 67, p334—342 的方法估测),但与诸如 1α —羟基维生素 D_3 的化合物相比高钙血活性降低,如由在大鼠中对血清钙和磷水平的低作用所证明;它们因而可以显示有利的细胞调制/高钙血活性治疗比。如上文指出的那样,它们与现有技术化合物相比还具有更长的活性持续时间。

本发明这些活性化合物的细胞调制活性及实质性缺乏高钙血活性,使其在肿瘤疾病(尤其是骨髓性白血病)的治疗中 useful(单独使用或作为佐剂),还提示它们作为促进伤口愈合剂的用途。它们还可以单独或作为佐剂用于感染的化学治疗和其他所有涉及单核巨噬细胞的治疗方式中,例如治疗骨疾病(如骨质疏松症、骨质稀少和骨营养不良,如佝偻病或肾性骨营养不良中)、自身免疫病、宿主—移植物反应、移植排斥、炎症疾病(包括免疫炎症反应的调节)、肿瘤和增生、肌病、肠病和脊椎炎性心脏病。本发明这些活性化合物还可用于抑制甲状旁腺激素(如血清钙自身平衡中),治疗皮肤性病(例如包括痤疮、脱发、湿疹、瘙痒、牛皮癣和皮肤老化,包括光老化)、高血压、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、继发性甲状旁腺机能亢进、哮喘、认识损害、和老年性痴呆(包括阿尔茨海默病),用于人和动物体的生育控制,及用于涉及血凝固之疾病的处理,如溶解存在的血凝块和/或防止血凝固。本发明包括这些化合物在治疗或预防这些疾病中的用途,和在制备用于这种治疗或预防的药物中的用途。

我们相信式(I)化合物的活性 20R 异构体优选用于治疗感染(如在联合治疗中),而活性 20S 表—异构体优选用于产生免疫抑制效果,如治疗自身免疫病和炎症疾病、类风湿性关节炎、糖尿病、哮喘等。这一观点得到了例如 Binderup 等在 Biochemical Pharmacology (1991), 42(8), p1569—1575 中报道的关于 20—表—维生素 D 类似物工作的支持。



本发明活性化合物显示的这种对钙代谢和骨钙流动的作用可用于诸如骨疾病治疗的应用中。

有报道(Neef 等, 9th Workshop on Vitamin D(1994))说带有常规末端羟基化 17—位侧链(包括在 23—位含杂原子的侧链)的维生素 D 化合物、带有 20, 20—二甲基、20—亚甲基或 20—螺环丙基的类似物显示有用的生物活性, 典型地类似于相应的 20R 甲基取代异构体的活性而非相应的 20S 表—异构体的活性。本发明包括其中 R³ 选自二甲基, 亚甲基和螺环丙基的以上定义的式(I)化合物的类似物。

可以配制本发明的活性化合物使其适于任何方便的途径给药, 如口服(包括舌下)、胃肠外、直肠或吸入; 如此制得的药物组合物含有本发明的特征。

口服给药组合物必要时可含有一种或多种生理相容性载体和/或赋形剂, 可以是固体或液体。该组合物可采取任何方便的形式, 包括例如片剂、包衣片剂、胶囊、锭剂、水悬液或油悬液、溶液、乳液、糖浆、酞剂和适于在使用前用水或其他适当液体载体重配的干物质。可将此组合物有利地制成剂量单位形式。本发明的片剂和胶囊必要时可含有常规成分, 如粘合剂, 例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇, 黄耆胶或聚乙烯吡咯烷酮; 填充剂, 例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨醇或甘油; 滑润剂, 例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇或二氧化硅, 崩解剂, 例如马铃薯淀粉; 或可接受的润湿剂如月桂基硫酸钠。片剂可按本领域中熟知的方法包衣。

液体组合物可含有常规添加剂, 如悬浮剂, 例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝胶或氢化可食脂肪; 乳化剂, 例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶; 非水载体, 可包括可食油, 例如植物油如花生油, 杏仁油、分级椰子油、鱼肝油、油性酯如聚山梨酯 80、丙二醇或乙醇; 和防腐剂, 例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸。可以将液体组合物方便地装入如明胶中得到剂量单位形式的产品。

胃肠外给药组合物可用可注射液体载体配制, 如无菌无热原水、无菌无过氧化物油酸乙酯、无水醇或丙二醇或无水醇/丙二醇混合

物,该组合物可经静脉内、腹膜内或肌肉内注射。

可以用栓剂基质如可可脂或其他甘油酯配制直肠给药组合物。

可方便地配制吸入给药组合物用于自推输送,例如以计量形式,如装在带定量出口阀的气溶胶 P 容器中的推进剂(如卤代烃)中的悬液形式。

在本发明组合物中掺入抗氧化剂是有利的,如抗坏血酸、丁基化羟基茴香醚或氢醌,以提高它们的储存期。

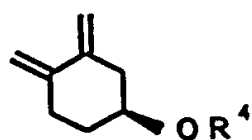
当上述任何组合物制成剂量单位形式时,每个剂量单位形式可含有例如 0.1—500 μg (如 0.2—100 μg)本发明活性化合物。必要时组合物中可加入一种或多种其他活性成分。

根据诸如所治疗病状的严重性、患者的年龄、体重和状况等因素,本发明活性化合物的适当日剂量例如可在 0.2—1000 μg 间,如 0.4—200 μg /天。

本发明化合物可用任何方便的方法制备,例如下列方法之一:

A)通过相应的 5,6—反式化合物的异构化,然后必要时和/或需要时除去任何 O—保护基可制备式(I)5,6—顺式化合物。可通过例如用碘、用二硫化物或联硒化物处理,或通过优选在三元酸化剂存在下用紫外线照射来进行异构化。

B)式(I)5,6—反式化合物可通过羟基化相应的 1—未取代—5,6—反式化合物,如 A=下式基团的式(I)化合物而制得:



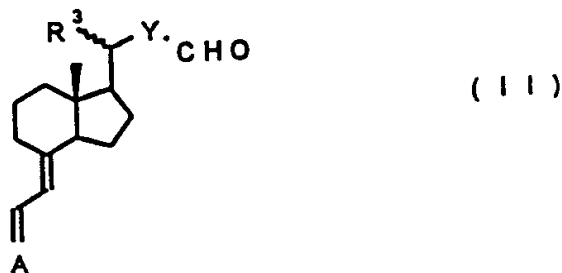
(A-9)

(其中 R⁴ 为氢或 O—保护基)。这种羟化作用可用亚硒酸酯(它可以通过二氧化硒或亚硒酸和醇的反应就地生成)按如 GB—A—2038834 中所述方法进行,或在 pH3—9 用亚硒酸按 GB—A—2108506 中所述方法进行,这两篇说明书的内容引入本文作为参考。需要时 1—未取代—5,6—反式化合物可通过相应的 5,6—顺式维生

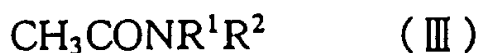
素在氧化条件下就地异构化来制备。

C) 通过含有一个或多个阶段中目标 17—位侧链之前体的化合物与一种或多种用于形成目标侧链的反应物反应, 然后必要时和/或需要时异构化和/或去除 O—保护基而制备。

例如, R^b 代表羟基的式 (I) 化合物可通过通式 (II) 化合物



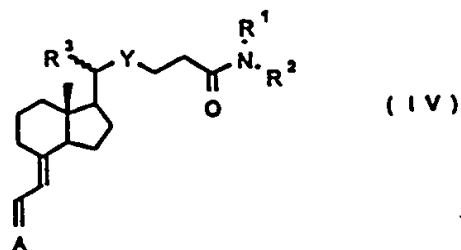
(其中 R^3 、Y 和 A = 如上所定义, A = 优选为 (A—2)—(A—8) 基团之一呈 O—保护形式) 与通式 (III) 酰胺的金属盐或二金属盐反应来制备



(其中 R^1 和 R^2 如上所定义), 如碱金属盐如通过酰胺 (III) 与诸如二异丙基氨基锂的碱反应制得的锂盐。

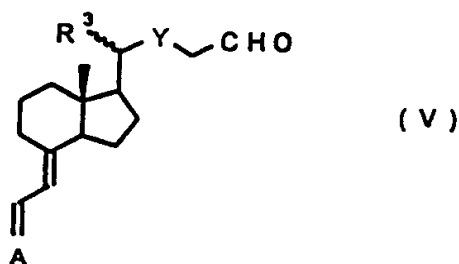
或者, 可以制备通式 (I) 目标 β —羟基酰胺衍生物的前体, 如相应的酸、酯、硫代酯或脘, 并转化为目标式 (I) 化合物, 如酯或硫代酯直接氨解、或通过相应的游离酸 (如通过酯、硫代酯或脘水解得到) 或从其获得的酰卤; 可认识到脘可以部分水解为其中 R^1 和 R^2 均为氢原子的式 (I) 化合物。可用于制备这种前体的试剂包括适当的金属化酯、二金属化酸、甲硅烷基乙烯酮缩二乙醇、噁唑酮、噁唑和 Reformaski 试剂如 α —溴酯。

其中 R^a 代表羟基的通式 (I) 化合物例如可通过通式 (IV) 化合物直接羟基化制备



(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Y 和 A = 如上所定义), 例如通过金属化(如锂化)衍生物在三价磷化合物如三苯磷存在下被空气或氧自动氧化, 或通过甲硅烷基化衍生物的过酸氧化。

其中 R^a 代表羟基的式(I)化合物还可以按下述方法制备: 通式(V)化合物

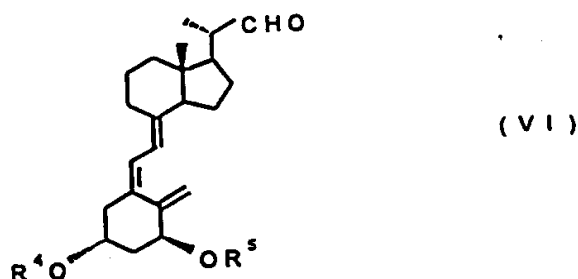


(其中 R^3 、 Y 和 A = 如上所定义)与酰基阴离子(即酰基的阴离子前体, 例如氟离子)反应, 并将所得产物通过相应的(例如上述的)酸或酯转变为目标酰胺。

通式(I)的 α -羟基酰胺还可以通过还原相应的 α -酮酰胺或其前体(如 α -酮酯)来制备。这种技术具有允许立体选择性合成目标立体异构体的优势, 例如用诸如手性硼烷的试剂进行 α -酮酯的立体选择性还原, 并将该产物如按上述方法转变为 α -羟基酰胺(I)。

其中 R^a 或 R^b 代表低级烷氧基的化合物(I)例如可通过其中 R^a 或 R^b 代表羟基的式(I)化合物烷基化来制备, 例如通过与诸如碱金属氢化物(如氢化钾)和烷基卤(如适当的碘化物)反应。应认识到在这种烷基化过程中起始物(I)中的 1α 和 3β -羟基应优选被O-保护。

通式(II)、(IV)和(V)化合物本身可用任何方便的方法制备, 例如上述 WO 93/09093 中所述方法。制备这些化合物的一个有用途径是从通式(VI)化合物



(其中 R^4 和 R^5 如上所定义)和/或其 5,6—反式异构体和相应 1—脱氧化合物开始;这种化合物通过维生素 D_2 、 1α —羟基维生素 D_2 或其 O—保护衍生物的 22,23—双键的氧化裂解(如溴氧解)来获得,这些化合物优选通过如与二氧化硫或二氮杂环化合物(例如 GB—A—2114570 中所述,其公开内容引入本文作为参考)形成 Diels—Alder 辛二烯体加成物而被稳定。

这种任选还呈辛二烯体加成物形式的 20S 化合物(VI)可通过如用弱碱处理而异构化,例如无机碱如碳酸氢钠或有机叔碱如 1,4—二氮杂双环[2.2.2]辛烷(“DABCO”)或 1,8—二氮杂双环[5.4.0]+—7—烯(“DBV”)。这样生成 20R 和 20S 异构体的混合物,从中可以通过色谱色离到纯的 20R 表—异构体;或者目标表—异构体的分离可以延迟到合成的以后阶段,直到并包括最后步骤。

通式(VI)化合物的高级同系物和相应的表—异构体,即在 17—位侧链中含有亚烷基 Y 的化合物,例如可按如下方法制备。例如用诸如硼氢化钠的金属氢化物还原剂还原醛功能团,得到相应的羟甲基化合物。通过转化为磺酸酯如甲苯磺酸酯及与诸如碱金属溴化物的卤盐反应进行亲核取代,将羟甲基化合物转化为卤甲基化合物,然后卤甲基化合物与氰氢酸金属盐或乙腈的金属化衍生物反应;这样引入的氰基可通过如与诸如二异丁基氢化铝的金属氢化物还原剂反应转化为醛基。如需要可重复这一总体步骤直到生成含适当 Y 基团的化合物。

一般而言。A = 代表如上所定义的(A—9)的 O—保护式(II)、(IV)和(V)化合物可以进行以上(B)中所述的 1α —羟基化,生成 A = 代表如上所定义(A—2)或(A—3)基团且其中 R^5 为氢的化合物。这种化合物或其保护的衍生物(如 R^5 为三甲基甲硅烷基的衍生物)可被氢化(如在贵金属催化剂如三(三苯基膦)氯化铑存在下)生成相应的 A = 代表如上定义的(A—4)或(A—5)基团的化合物,或可被环丙烷化(如在锌/铜对存在下与二碘甲烷反应)生成相应的 A = 代表如上所定义的(A—6)或(A—7)基团的化合物。适当时,如此获得的化合物可转化为 R^5 为 O—保护基的化合物(如通过甲硅烷基化)。

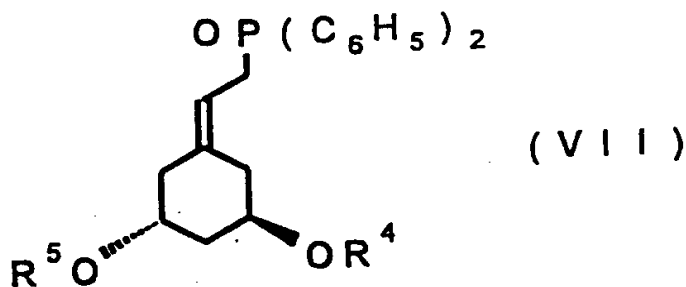
19—去甲基化合物,即 A = 代表以上定义的(A—8)基团的那些化合物,可按 Derlman 等在 Tetrahedron Letters (1992), 33, p2937—2940 中所述方法制备。

D) 通过式 (I) 化合物的反应改变 A = 基团的取代方式,然后必要时和/或需要时异构化和/或去除保护基。

例如其中 A = 代表(A—4)或(A—5)基团的式 (I) 化合物可通过氢化其中 A = 代表(A—2)或(A—3)的相应化合物而制备,如用 GB—A—1583749 中的方法。应认识到这种氢化还可以在反应程序的较早阶段进行,如在起始物或中间体上进行。

其中 A = 代表(A—6)或(A—7)基团的式 (I) 化合物可以从其中 A = 代表(A—2)或(A—3)(其中 R⁴ 为 O—保护基, R⁵ 为氢原子或三甲基甲硅烷基)的相应化合物通过 Simmons—Smith 亚甲基化反应制备(见如 Neef 等, Tetrahedron Letters (1991), 32, p5073—5076)。

其中 A = 代表(A—8)基团的式 (I) 化合物例如可按如下方法制备:将适当维生素 D 衍生物(如 A = 为(A—9)基团的式 (I) 前体化合物)的 7,8—双键裂解,例如通过臭氧分解,或与高锰酸钾和高碘酸钠连续反应,然后生成的 8—酮与适当的 A 环前体如式 (VII) 化合物进行 Wittig—Horner 反应:



(其中 R⁴ 和 R⁵ 代表 O—保护基)——见,例如 Perlman et al., Tetrahedron Letters (1992) 33, p2937—2940。

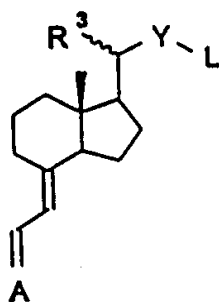
一般而言,在上述(C)和(D)中描述的各种步骤中任一步都可能

存在 5,6—顺式或 5,6—反式几何构型, 尽管在上述 1 α —羟基化和 22,23—双键氧化裂解反应中优选使用 5,6—反式异构体。因此在引入 1 α —羟基后进行 5,6 反式到 5,6—顺式的转变最有利。

应认识到上述反应程序中许多还可以用适合的甾体—5,7—二烯(或可转化为这种二烯的甾体—5—烯)进行, 然后将甾体化合物例如通过用紫外线照射转变为目标维生素 D 类似物。

一般讲, 存在于 1 α —和/或 3 β 位和/或侧链中的 O—保护基可用文献中记载的常规方法除去。例如酯化酰基可用碱性水解除去, 如在醇中用碱金属烷氧化物。诸如甲硅烷基的醚化基团可通过酸水解或用氟盐(如四烷基氟化铵)处理而除去。鉴于在构建目标侧链的同系化步骤中一般所采用的强碱性条件, 在此反应中利用这种酸不稳定但碱稳定的保护基特别有利。

下列非限定性实施例用于说明本发明。所有温度均为 EC。适当时参照以下通式(VIII)表述起始物和中间体。



(VIII)

制备例 1

a) 20 α —2 酰氧基甲基—1 α —羟基—3 β —三异丙基甲硅烷基氧基—9,10—断孕甾—5(E),7—二烯[式(VIII)—A = (A—5), R³ = α -CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = OCOCH₃, Y = CH₂]

在氢气下搅拌三(三苯膦)氯化铑(450mg)的苯(30ml)溶液(或在苯和乙醇的 1:1 混合物中)直到观察到不再吸收氢气。加入 20 α —乙酰氧基甲基—1 α —羟基—3 β —三异丙基甲硅烷基氧基—9,10—断孕甾—5(E),7,10(19)—三烯[式(VIII)—A = (A—3), R³ = α -CH₃,

$R^4 = (i-Pr)_3Si$, $R^5 = H$, $L = OCOCH_3$, $Y^a = CH_2$, 或者也可以使用相应的 1α -三甲基甲硅烷基醚](500mg)的苯(30ml)溶液,在氢气下搅拌混合物直到吸收 1 当量的氢(约 21ml)。层析纯化标题化合物[可在该阶段拆分 10(R)和 10(S)异构体],紫外吸收在 λ_{max} 约 243、251 和 261nm 处分别为 $\epsilon =$ 约 35,000、40,000 和 27,000。

b) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基- 20α -羟甲基-9,10-断孕甾-5(E),7-二烯[式(VIII)-A = (A-5), $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $L = OH$, $Y = CH_3$]

将二氯甲烷(2ml)中的以上(a)的二烯(约 500mg)用氯代三异丙基甲硅烷(250mg)和咪唑(350mg)处理,在室温下搅拌混合物过夜。后处理后,将双-甲硅烷醚粗品溶解在四氢呋喃(10ml)中,用锂铝氢(100mg)处理,室温下搅拌 1-2 小时。分解过量的锂铝氢(小心加入硫酸钠饱和水溶液)后,反应混合物进行后处理得到标题化合物。

制备例 2

$1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基- 20α -羟甲基-9,10-断孕甾-5(Z),7-二烯[式(VIII)-A = (A-4), $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $L = OH$, $Y = CH_2$]

将制备例 1(a)中的 5(E)-三烯起始物在苯中有吩嗪存在下照射 1 小时,光异构化生成相应的 5(Z)-三烯。按制备例 1(a)中所述将此产物氢化,并按制备例 1(b)所述甲硅烷基化并脱乙酰化得到标题化合物。UV: λ_{max} 约 243、251 和 261 处 $\epsilon =$ 约 35000; 40000 和 27000。

按与制备例 1 和 2 相同的步骤,从 20-表化合物 20β -乙酰氧甲基- 1α -羟基- 3β -三异丙基甲硅烷氧基-9,10-断孕甾-5(E),7,10(19)-三烯[式(VIII)-A = (A-3), $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = (i-Pr)_3Si$, $R^5 = H$, $L = OCOCH_3$, $Y = CH_3$,]开始制备与制备例 1 和 2 的产物相对应的差向异构(即 20β -羟甲基)化合物。上述原料本身是通过 20-醛(通过维生素 D_2 的二氧化硫加成物臭氧分解,然后还

原而得)的异构化和 20—表醛的 1 α —羟基化而制得。

制备例 3

a) 20 α —乙酰氧甲基—1 α —羟基—3 β —三异丙基甲硅烷氧基—10—螺环丙基—9, 10—断孕甾—5(E), 7—二烯 [式(VIII)—A = (A—7), R³ = α —CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = OCOCH₃, Y = CH₂]

将锌/铜对(1.08g)和二碘甲烷(0.9ml)在乙醚(6ml)中的混合物在搅拌下加热回流 40 分钟。加入 20 α —乙酰氧甲基—1 α —羟基—3 β —三异丙基甲硅烷氧基—9, 10—断孕甾—5(E), 7, 10(19)—三烯 [式(VIII)—A = (A—3), R³ = α —CH₃, R⁴ = (i-Pr)₃Si, R⁵ = H, L = OCOCH₃, Y = CH₂, 或者可以用相应的 1 α —三甲基甲硅烷基醚](约 500mg)的醚(9ml)溶液, 搅拌并加热回流该混合物, 直到大部分起始物消失(TLC 监控, 1 α —三甲基甲硅烷基醚一般需要约 4 小时, 1 α —羟基化合物需时较少)。过滤混合物, 除去溶剂, 层析产物以除去残余的二碘甲烷。标题化合物的紫外吸收: λ_{\max} 约 246、253 和 263nm 处 ϵ 分别为约 29000、36000 和 25000。

b) 1 α , 3 β —双—三异丙基甲硅烷氧基—20 α —羟甲基—10—螺环丙基—9, 10—断孕甾—5(E), 7—二烯 [式(VIII)—A = (A—7), R³ = α —CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

上述(a)的二烯(约 500mg)在二氯甲烷(2ml)中用氯代三异丙基甲硅烷(250mg)和咪唑(350mg)处理, 室温下搅拌混合物过夜。后处理后将双—甲硅烷基醚粗品溶于四氢呋喃(10ml)中, 用锂铝氢(100mg)处理, 室温下搅拌 1—2 小时。将过量的锂铝氢分解(小心加入硫酸钠饱和水溶液), 反应混合物进行后处理后得到标题醇化合物。

制备例 4

1 α , 3 β —双—三异丙基甲硅烷氧基—20 α —羟甲基—10—螺环丙基—9, 10—断孕甾—5(Z), 7—二烯 [式(VIII)—A = (A—6), R³ = α —CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = OH, Y = CH₂]

用相应的 5(Z)—三烯(按制备例 2 中所述光异构化 5(E)—三烯而制得)重复制备例 3(a)的步骤; 5(Z)—三烯的反应比 5(E)—三

烯稍慢些。按制备例 3(b) 中所述甲硅烷基化和脱乙酰化得到标题化合物。UV: λ_{max} 约 246、253 和 263nm 处 ϵ 分别约为 29000、36000 和 25000。

制备例 5

1 α , 3 β -双-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-20 β -羟甲基-19-降-9, 10-断孕甾-5(E), 7-二烯 [式 (VIII)-A = (A-8), R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, L = OH, Y = CH₂]

将按 Tetrahedron Lett. (1992), 33, P2937 所得 1 α , 3 β -双-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-20 α -甲酰-19-降-9, 10-断孕甾-5, 7-二烯 [式 (II)-A = (A-8), R¹ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = t-Bu(Me)₂Si, Y = 价键] (约 1.5g) 溶于苯 (15ml) 和甲醇 (15ml) 中, 与 DBU (400 μ l) 在 0 $^{\circ}$ C 下贮存过夜。正常的 (20 α -甲酰) 醛和差向异构 (20 β -甲酰) 醛的混合物在醛还原前或后可通过层析拆分 (硅胶, 用 15% 苯/己烷洗脱), 醛 (约 1g) 的苯 (30ml) 溶液通过用甲醇 (15ml) 中的硼氢化钠 (400mg) 于 0 $^{\circ}$ C 滴加处理, 然而在 0 $^{\circ}$ C 下再搅拌反应混合物 0.5 小时而还原。后处理后, 层析拆分产物 (硅胶, 用苯或乙醚/己烷洗脱) 得到标题化合物。

制备例 6

a) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-23-降-9, 10-断孕甾-5(E), 7, 10, 19-三烯酸腈 (20-正常和 20-表异构体的混合物) [式 (VIII)-A = (A-3), R³ = α -和 β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = CN, Y = CH₂]

将含有氰化钾 (390mg) 的 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20(α , β)-对甲苯磺酰氧基甲基-9, 10-断孕甾-5(E), 7, 10(19)-三烯 [式 (VIII)-A = (A-3), R³ = α , β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, L = O-对甲苯磺酰, Y = CH₂] (1g) 的二甲基亚砷 (5ml) 溶液在 90 $^{\circ}$ C 下加热 2 小时, 萃取 (乙醚) 产物, 洗涤并经柱层析纯化得到标题化合物 (748mg)。UV 吸收:

UV

(Et₂O) λ_{\max} 267, λ_{\min} 229 nm; NMR (CCl₄) δ 5.36-6.13 (ABq, 6,7-H's), 4.83 (bs, 19-H's), 4.13-4.46 (m, 1,3-H's), 0.53 (s, 18-H's).

b) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-23-降-9,10-断胆甾-5(E),7,10,19-三烯甲醛(20-正常和20-表异构体的混合物) [式(II)-A=(A-3), R³= α -和 β -CH₃, R⁴=R⁵=(i-Pr)₃Si, Y=CH₂]

将以上(a)的腈(480mg)在己烷(3ml)中冷却至-78℃,用氯化二异丙基铝(1.4ml 1M 庚烷溶液)处理。在0℃下搅拌混合物1小时,用醚和氯化铵饱和溶液处理,将产物萃取到醚中而分离。粗产物的物理数据如下: UV (Et₂O) λ_{\max} 270, λ_{\min} 229 nm; IR (CCl₄) ν_{\max} 1730 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 10.6 (bs, CHO), 5.53-6.23 (ABq, 6,7-H's), 4.76 (bs, 19-H's), 4.16-4.43 (m, 1,3-H's), 0.56 (s, 18-H's).

c) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20(α , β)-(2-羟乙基)-9,10-断孕甾-5(E),7,10,19-三烯[式(VIII)-A=(A-3), R³= α -和 β -CH₃, R⁴=R⁵=(i-Pr)₃Si, L=OH, Y=(CH₂)₂].

将以上(b)中的醛(440mg)在苯(10ml)中用硼氢化钠(105mg)的甲醇(10ml)溶液于0℃下处理,然后室温搅拌45分钟。后处理后,层析纯化产物得到标题化合物(380mg)。

UV (Et₂O) λ_{\max} 269, λ_{\min} 228 nm; IR (CCl₄) ν_{\max} 3500-3700 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 5.53-6.3 (ABq, 6,7-H's), 4.73 (bs, 19-H's), 4.16-4.43 (m, 1,3-H's), 0.56 (s, 18-H's).

将1.2g混合物在硅胶上小心层析,用30%苯/己烷展开拆分(C-20)异构体。20 β -(表)异构体(145mg)极性较小先洗脱出来,然后是异构体混合物,再然也是20 α -(正常)异构体(360mg)。

d) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20 α -(2-溴乙基)-9,10-断孕甾-5(E),7,10(19)-三烯[式(VIII)-A=(A-3), R³= α -CH₃, R⁴=R⁵=(i-Pr)₃Si, L=Br, Y=(CH₂)₂]

将上述(c)中的正常醇形式在含对甲苯磺酰氯(110mg)和吡啶(243 μ l)的二氯甲烷(5ml)中室温搅拌2小时。加入碳酸氢钠(20ml

饱和溶液), 继续搅拌 2 小时, 处理反应混合物。将对甲苯磺酸酯粗产品溶于含溴化锂(317mg)和 1,8-双-二甲氨基萘(“质子吸收剂” 40ng)的乙腈(6.6ml)和二氯甲烷(6.6ml)中, 在 80E 下加热回流该混合物 30 分钟。然后冷却混合物并后处理得到标题化合物 (261mg, 层析纯化)。

UV (Et₂O) λ_{\max} 267, λ_{\min} 228 nm; NMR (CCl₄) δ 5.43-6.16 (ABq, 6,7-H's), 4.76 (bs, 19-H's), 4.14-4.45 (m, 1,3-H's), 3.16 (m, CH₂Br), 0.5 (s, 18-H's).

制备例 7

a) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20 α -甲酰-9, 10-断孕甾-5(E), 7-二烯 [式(II)-A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = 价键]

用重铬酸吡啶鎓盐、氯铬酸吡啶鎓盐或活化二甲基亚砷 (Swern 法) 氧化制备例 1(b) 的产物制备标题化合物。

b) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20 α -甲酰-9, 10-断孕甾-5(Z), 7-二烯 [式(II)-A = (A-4), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = 价键]

按相似方法氧化制备例 2 的产物制备标题化合物。

c) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20 α -甲酰-10-螺环丙基-9, 10-断孕甾-5(E), 7-二烯 [式(II)-A = (A-7), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = 价键]

按相似方法氧化制备例 3(b) 的产物制备标题化合物。

d) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20 α -甲酰-10-螺环丙基-9, 10-断孕甾-5(Z), 7-二烯 [式(II)-A = (A-6), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, Y = 价键]

按相似方法氧化制备例 4 的产物制备标题化合物。

制备例 8

a) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20 α -甲酰甲基-9, 10-断孕甾-5(E), 7-二烯 [式(II)-A = (A-5), R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵

$= (i-Pr)_3Si, Y = CH_2]$

按制备例 6(a) 和 (b) 的方法用制备例 1(b) 的产物反应制备标题化合物。

b) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基- 20α -甲酰甲基-9, 10-断孕甾-5(Z), 7-二烯 [式(II)-A = (A-4), $R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, Y = CH_2]$

制备例 2 的产物按相似方法反应制备标题化合物。

c) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基- 20α -甲酰甲基-10-螺环丙基-9, 10-断孕甾-5(E), 7-二烯 [式(II)-A = (A-7), $R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, Y = CH_2]$

制备例 3(b) 的产物进行相似反应制备标题化合物。

d) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基- 20α -甲酰甲基-10-螺环丙基-9, 10-断孕甾-5(Z), 7-二烯 [式(II)-A = (A-6), $R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, Y = CH_2]$

制备例 4 的产物进行相似反应制备标题化合物。

e) $1\alpha, 3\beta$ -双-叔丁基二甲硅烷氧基- 20β -甲酰甲基-19-降-9, 10-断孕甾-5(E), 7-二烯 [式(II)-A = (A-8), $R^3 = \beta-CH_3, R^4 = R^5 = t-Bu(Me)_2Si, Y = CH_2]$

用制备例 5 的产物进行相似的反应制备标题化合物。

实施例 1

a) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺, 20R 和 20S 异构体混合物 [式(I)-A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5, R^3 = \alpha-$ 和 $\beta-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = OH, R^b = H, Y =$ 价键]。

向 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺的 20R 和 20S 异构体混合物 [式(IV)-A = (A-3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5, R^3 = \alpha-$ 和 $\beta-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, Y =$ 价键] (90mg) 和三苯膦 (63mg) 在四氢呋喃 (1.5ml) 中的溶液中滴加二异丙基氨基锂 (0.5ml 庚烷/四氢呋喃/乙苯中 2.0M 溶液——Aldrich 商品号 36, 179-8), 形成的混合物在室温下搅

拌1小时。将此溶液滴加到乙醚(2ml)中,通入氧气1小时。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应混合物,将产物萃取到乙醚中,后处理后层析分离得到标题化合物(30mg),为23R和23S异构体约1:1的混合物。

UV (Et₂O) λ_{\max} 204, 269, λ_{\min} 229 nm, E_{\max}/E_{\min} 3.9;
IR (CDCl₃) ν_{\max} 3520-3240 (OH), 1625, 1460 cm⁻¹.

b) 1 α , 3 β -双-三异丙基³甲硅烷氧基-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺, 20R和24S异构体的混合物[式(I)-A=(A-2), R¹+R²=(CH₂)₅, R³= α 和 β -CH₃, R⁴=R⁵=(i-Pr)₃Si, R^a=OH, R^b=H, Y=价键]。

将以上(a)的产物(30mg)在含吩嗪(14mg)苯(4ml)中的溶液照射20分钟进行光异构化。对产物后处理并层析得到标题化合物(25mg)。UV(Et₂O) λ_{\max} 206, 261, λ_{\min} 228um, E_{\max}/E_{\min} 1.8。

c) 1 α , 3 β , 23-三羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺, 20R和20S异构体的混合物[式(I)-A=(A-2), R¹+R²=(CH₂)₅, R³= α -和 β -CH₃, R⁴=R⁵=R^b=H, R^a=OH, Y=价键]。

四氢呋喃(0.2ml)中的上述(b)的产物(25mg)用氯化四丁基铵(0.2ml四氢呋喃中的1M溶液)在室温下处理。3小时后,对反应混合物进行后处理,层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(16mg)。

UV (EtOH) λ_{\max} 207, 262, λ_{\min} 228 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.7; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3620-3300 (OH), 1630, 1460 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.57 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m, NCH₂'s), 3.9-4.6 (m, 1,3,23-H's), 4.8, 5.4 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.5 (ABq, 6,7-H's)。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可以从1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺[式(I)-A=(A-2), R¹=R²=i-Pr, R³= α -CH₃, R⁴

$= R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = R^b = H, Y = \text{价键}$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—9, 10—断甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸二异丙基酰胺 [式(I)—A = (A—2), $R^1 = R^2 = i-Pr, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = R^b = H, R^a = OH, Y = \text{价键}$]。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—9, 10—断胆甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸二异丙基酰胺 [式(I)—A = (A—2), $R^1 = R^2 = C_2H_5, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = R^b = H, Y = \text{价键}$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—9, 10—断甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸二乙基酰胺 [式(I)—A = (A—2), $R^1 = R^2 = C_2H_5, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = R^b = H, R^a = OH, Y = \text{价键}$]。

通过以上步骤(a)—(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—9, 10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸吗啉酰胺 [式(I)—A = (A—3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = R^b = H, Y = \text{价键}$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—9, 10—断甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸吗啉酰胺 [式(I)—A = (A—2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = R^b = H, R^a = OH, Y = \text{价键}$]。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—9, 10—断胆甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺 [式(I)—A = (A—4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = R^b = H, Y = \text{价键}$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—9, 10—断甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺 [式(I)—A = (A—4), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = R^b = H, R^a = OH, Y = \text{价键}$]。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—10—螺环丙基—9, 10—断胆甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺 [式(I)—A = (A—6), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5, R^3 = \alpha-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = R^b = H, Y = \text{价键}$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta,$

23—三羟基—10—螺环丙基—9, 10—断甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—6), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, Y = 价键〕。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—23—双—高—9, 10—断胆甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸二甲基酰胺〔式(I)—A = (A—2), $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = R^b = H$, Y = $(CH_2)_2$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—23—双—高—9, 10—断甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸二甲基酰胺〔式(I)—A = (A—2), $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, Y = $(CH_2)_2$]。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—叔丁基二甲基甲硅烷氧基—19—降—9, 10—断胆甾—5, 7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = t-Bu(Me)_2Si$, $R^a = R^b = H$, Y = 价键〕制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—19—降—9, 10—断甾—5, 7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—8), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, Y = 价键〕。

通过以上步骤(a)—(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—23—高—9, 10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = R^b = H$, Y = CH_2] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—23—高—9, 10—断甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \alpha-CH_3$, $R^4 = R^5 = R^b = H$, $R^a = OH$, Y = CH_2]。

实施例 2

a) $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20—表—23—羟基—9, 10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—3), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta-CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = OH$, $R^b = H$, Y = 价键〕。

向 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(IV)-A = (A-3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, Y = 价键] (160mg) 和三苯膦 (105mg) 在四氢呋喃 (2ml) 中的溶液中滴加二异丙基氨基锂 (0.2ml 庚烷/四氢呋喃/乙苯中 2.0M 溶液, 形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。将此溶液滴加到乙醚 (1ml) 中, 通入氧气 10 分钟。用氯化铵饱和水溶液淬灭反应混合物, 将产物萃取到乙醚中, 后处理后层析分离得到未反应的起始物 (20mg) 和标题化合物 (110mg), 为 23R 和 23S 异构体约 1:1 的混合物。

UV (Et_2O) λ_{max} 269, λ_{min} 229 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 4.6; IR (CCl_4) ν_{max} 3520-3300 (OH), 1640, 1460 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0.57 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m, NCH_2 's), 3.8-4.6 (m, 1,3,23-H's), 4.6-5.4 (bs, 19-H's), 5.3-6.4 (ABq, 6,7-H's).

b) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷基氧基-20-表-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{OH}$, $R^b = \text{H}$, Y = 价键]。

将以上(a)的产物 (110mg) 在含吩嗪 (50mg) 苯 (14ml) 中的溶液照射 45 分钟进行光异构化。对产物后处理并层析得到标题化合物 (70mg)。UV(Et_2O) λ_{max} 205

262, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1.6; IR (CCl_4) ν_{max} 3520-3300 (OH), 1640, 1460 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.0-3.6 (m, NCH_2 's), 3.6-4.5 (m, 1,3,23-H's), 4.5, 5.2 (bs, 19-H's), 5.4-6.1 (ABq, 6,7-H's).

c) 20-表- $1\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, Y = 价键]。

四氢呋喃(0.5ml)中的上述(b)的产物(70mg)用氯化四丁基铵(0.5ml, 1M 四氢呋喃溶液)在室温下处理。4小时后,对反应混合物进行后处理,层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(16mg)。UV(EtOH) λ_{\max} 207, 263, λ_{\min}

227 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.6; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3640-3200 (OH), 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.57 (s, 18-H's), 0.97 (d, 21-H's), 3.0-3.8 (m, NCH₂'s), 3.8-4.6 (m, 1,3,23-H's), 4.8, 5.4 (ea. s, 19-H's), 5.7-6.6 (ABq, 6,7-H's).

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = 价键]制得化合物 1 α , 3 β , 23-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = i-Pr, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = 价键]。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二乙基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = 价键]制得化合物 1 α , 3 β , 23-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二乙基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = 价键]。

通过以上步骤(a)-(c)的相似反应可从 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸吗啉酰胺[式(I)-A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = R^b = H, Y = 价键]制得化合物 1 α , 3 β , 23-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸吗啉酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^b = H, R^a = OH, Y = 价键]。

通过以上步骤(a)–(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20—表—23—高—9, 10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{—CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{—Pr})_3\text{Si}$, $R^a = R^b = \text{H}$, $Y = \text{CH}_2$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—20—表—23—高—9, 10—断甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{—CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, $Y = \text{CH}_2$]。

通过以上步骤(a)和(c)的相似反应可从 $1\alpha, 3\beta$ —双—叔丁基二甲基甲硅烷氧基—20—表—19—降—9, 10—断胆甾—5, 7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—8), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{—CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{—Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$, $R^a = R^b = \text{H}$, $Y = \text{价键}$] 制得化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ —三羟基—20—表—19—降—9, 10—断甾—5, 7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—8), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{—CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^b = \text{H}$, $R^a = \text{OH}$, $Y = \text{价键}$]。

实施例 3

a) $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—22—羟基—9, 10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A = (A—3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{—CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{—Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, $Y = \text{价键}$]。

N—乙酰哌啶(305mg)的四氢呋喃(5ml)溶液用二异丙基氨基锂(1ml 四氢呋喃中的 2M 溶液, 滴加)处理, 室温下搅拌 1 小时, 然后冷却至 -78°E , 然后滴加 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20S—甲酰—9, 10—断孕甾—5(E), 7, 10(19)—三烯〔式(II)—A = (A—3), $R^3 = \alpha\text{—CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{—Pr})_3\text{Si}$, $Y = \text{价键}$] (333mg) 的四氢呋喃(5ml)溶液。让形成的混合物温热至室温, 用饱和氯化钠水溶液淬灭, 将产物萃取到乙酸乙酯中, 在硅胶上层析纯化(用乙酸乙酯/己烷洗脱)得到(按洗脱顺序):

未反应的起始物(75mg);

标题化合物的小极性异构体(100mg),

UV (Et₂O) λ_{\max} 269, λ_{\min} 234 nm, E_{\max}/E_{\min} 3.0; IR (CCl₄) ν_{\max} 3620-3300 (OH), 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0.6 (s, 18-H's), 3.1-3.8 (m, NCH₂'s), 3.8-4.8 (m, 1,3,22-H's), 4.8-5.1 (bs, 19-H's), 5.6-6.6 (ABq, 6,7-H's); and
标题化合物的高极性异构体(160mg)

UV (Et₂O) λ_{\max} 269, λ_{\min} 231 nm, E_{\max}/E_{\min} 3.3; IR (CCl₄) ν_{\max} 3620-3300 (OH), 1630, 1465 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m, NCH₂'s), 3.7-4.7 (m, 1,3,22-H's), 4.7-5.0 (bs, 19-H's), 5.4-6.6 (ABq, 6,7-H's).

b) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-9,10-断胆甾-5(Z),7,10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A)[式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

将含吩嗪(22mg)的上述(a)中低极性异构体(50mg)的苯(6.5ml)溶液照射30分钟进行光异构化。对产物进行后处理并层析分离得到标题化合物(35mg)。UV(Et₂O) λ_{\max} 262, λ_{\min}

227 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.6; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3600-3200 (OH), 1610, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m, NCH₂'s), 3.7-4.7 (m, 1,3,22-H's), 4.8-5.2 (ea. s, 19-H's), 5.5-6.4 (ABq, 6,7-H's)。

c) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-9,10-断胆甾-5(Z),7,10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 B)[式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

将含吩嗪(32mg)的上述(a)中高极性异构体(70mg)的苯(9ml)溶液照射45分钟进行光异构化。对产物进行后处理并层析分离得到标题化合物(60mg)。UV(Et₂O), λ_{\max} 262, λ_{\min}

226 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.5; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3640-3200 (OH), 1615, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.0-3.6 (m, NCH₂'s), 3.6-4.5 (m, 1,3,22-H's), 4.6-5.2 (ea. s, 19-H's), 5.5-6.4 (ABq, 6,7-H's)。

d) $1\alpha, 3\beta$ -22-三羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I)-A = (A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

上述(b)的产物(35mg)在四氢呋喃(0.3ml)中用氟化四丁基铵(0.3ml四氢呋喃中的1M溶液)在室温下处理。3小时后对反应混合物进行后处理,薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(20mg)。UV(Et₂O) λ_{max}

263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1.6; IR (CDCl₃) ν_{max} 3640-3240 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.6 (s, 18-H's), 0.95 (d, 21-H's), 3.0-3.7 (m, NCH₂'s), 3.8-4.6 (m, 1,3,22-H's), 4.8-5.4 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.5 (ABq, 6,7-H's)。

e) $1\alpha, 3\beta, 22$ -三羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 B) [式(I)-A = (A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

上述(c)的产物(60mg)在四氢呋喃(0.5ml)中室温下用氟化四丁基铵(0.5ml四氢呋喃中的1M溶液)处理。3小时后对反应混合物进行后处理,薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(24mg)。

UV(EtOH) λ_{max}

263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1.6; IR (CDCl₃) ν_{max} 3640-3160 (OH), 1615, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.0-3.6 (m, NCH₂'s), 3.6-4.4 (m, 1,3,22-H's), 4.5-5.2 (ea. s, 19-H's), 5.5-6.4 (ABq, 6,7-H's)。

f) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺 [式(I)-A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

N,N-二异丙基乙酰胺(515mg)的四氢呋喃(13.5ml)溶液用二异丙基氨基锂(1.5ml,四氢呋喃中的2M溶液,滴加处理,室温下搅

拌 1.5 小时; 冷却至 -78°E 。在 -78°E 下用部分如此获得的烯醇盐溶液 (3.8ml, 滴加) 处理 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20S-甲酰-9, 10-断孕甾-5(E), 7, 10(19)-三烯 [式 (II)-A = (A-3), $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, Y = 价键] (100mg) 的四氢吡喃 (2ml) 溶液。温度保持 -78°E /小时, 然后用氯化铵饱和水溶液淬灭反应混合物, 将产物萃取到乙酸乙酯中, 层析纯化得到 (A) 标题化合物的低极性异构体 (38mg) = UV(Et_2O) λ_{max} 268

nm; IR (CCl_4) ν_{max} 3600-3300 (OH), 1635 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0.6 (s, 18-H's), 3.3-4.0 (m, NCH's), 4.0-4.8 (m, 1, 3, 22-H's), 4.8-5.0 (bs, 19-H's), 5.4-6.4 (ABq, 6, 7-H's)

和 (B) 高极性异构体 (48mg): UV(Et_2O) λ_{max} 269nm;

IR (CCl_4) ν_{max} 3600-3200 (OH), 1630, 1470 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.2-3.7 (m, NCH's), 3.7-4.7 (m, 1, 3, 22-H's), 4.7-5.1 (bs, 19-H's), 5.5-6.5 (ABq, 6, 7-H's).

g) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-二异丙基酰胺 (异构体 A) [式 (I)-A = (A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{i-Pr}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

将含有吩嗪 (17mg) 的上述 (f) 中的低极性异构体 (38mg) 的苯 (5ml) 溶液照射 1 小时而光异构化。对产物进行后处理并层析分离得到标题化合物 (30mg)。UV(Et_2O), λ_{max} 263, λ_{min} 226nm,

$E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 2.1; IR (CCl_4) ν_{max} 3600-3200 (OH), 1635, 1470 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0.56 (s, 18-H's), 3.3-4.6 (m, NCH's, 1, 3, 22-H's), 4.6-5.3 (ea. s, 19-H's), 5.5-6.3 (ABq, 6, 7-H's).

h) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺 (异构体 B) [式 (I)-A = (A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{i-Pr}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

$\text{Pr})_3\text{Si}$, $\text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, $\text{Y} = \text{价键}$]

将含吩嗪(22mg)的上述(f)中高级性异构体(48mg)的苯(6ml)溶液照射1小时进行光异构化。对产物进行后处理并层析分离得到标题化合物(30mg)。UV(Et_2O), $\lambda_{\text{max}} 264$, λ_{min}

226 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}} 2.0$; IR (CCl_4) $\nu_{\text{max}} 3600-3200$ (OH), 1630, 1465 cm^{-1} ; NMR (CCl_4) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.2-4.6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4.7-5.2 (ea. s, 19-H's), 5.5-6.3 (ABq, 6,7-H's).

i) $1\alpha, 3\beta, 22$ -三羟基-9,10-断胆甾-5(Z),7,10(19)-三烯-24-酸二异丙酰胺(异构体 A)[式(I)-A=(A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, $\text{Y} = \text{价键}$]

上述(g)的产物(30mg)在四氢呋喃(0.23ml)中用氟化四丁基铵(0.23ml 1M 四氢呋喃溶液)在室温下处理。4小时后对反应混合物后处理,薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(14mg)。UV(EtOH) λ_{max}

265, $\lambda_{\text{min}} 227$ nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}} 2.0$; IR (CDCl_3) $\nu_{\text{max}} 3640-3200$ (OH), 1620, 1450 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0.57 (s, 18-H's), 0.93 (d, 21-H's), 3.5-4.6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 4.7-5.4 (ea. s, 19-H's), 5.7-6.6 (ABq, 6,7-H's).

j) $1\alpha, 3\beta$ -22-三羟基-9,10-断胆甾-5(Z),7,10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺(异构体 B)[式(I)-A=(A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = i\text{-Pr}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^a = \text{H}$, $\text{R}^b = \text{OH}$, $\text{Y} = \text{价键}$]

上述(h)的产物在四氢呋喃(0.285ml)中室温下用氟化四丁基铵(0.285ml 1M 四氢呋喃溶液)处理。3小时后对反应混合物后处理,薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(21mg)。UV (EtOH) λ_{max}

265, $\lambda_{\text{min}} 227$ nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}} 2.0$; IR (CDCl_3) $\nu_{\text{max}} 3640-3220$ (OH), 1620, 1455 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.6-4.7 (m, NCH's 1,3,22-H's), 4.8-5.4 (ea. s, 19-H's), 5.7-6.6 (ABq, 6,7-H's).

用 N,N—二甲基乙酰胺作为酰胺替代(a)步中所用的 N—乙酰哌啶或(f)步中所用的二异丙基乙酰胺重复上述步骤,可相类地制得化合物 $1\alpha, 3\beta$ —22—三羟基—9,10—断胆甾—5(Z),7,10(19)—三烯—24—酸二甲基酰胺〔式(I)—A=(A-2), $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕。

用 N—乙酰吗啉作为酰胺重复上述步骤可类似地制备化合物 $1\alpha, 3\beta$ —22—三羟基—9,10—断胆甾—5(Z),7,10(19)—三烯—24—酸吗啉酰胺〔式(I)—A=(A-2), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕。

用 N—甲基乙酰苯胺作为酰胺重复上述步骤,可类似地制备化合物 ($1\alpha, 3\beta$ —22—三羟基—9,10—断胆甾—5(Z),7,10(19)—三烯—24—酸 N—甲基苯胺酰胺〔式(I)—A=(A-2), $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{CH}_3$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕)。

用 N,N—二乙基乙酰胺作为酰胺重复上述步骤,可类似地制备化合物 $1\alpha, 3\beta$ —22—三羟基—9,10—断胆甾—5(Z),7,10(19)—三烯—24—酸二乙基酰胺〔式(I)—A=(A-2), $R^1 = R^2 = \text{C}_2\text{H}_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕。

用上述步骤,可从 N—乙酰哌啶和制备例 7(a)的产物制备化合物 $1\alpha, 3\beta, 22$ —三羟基—9,10—断胆甾—5(E),7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A=(A-5), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕。

用上述步骤,可从 N—乙酰哌啶和制备例 7(b)的产物制备化合物, $1\alpha, 3\beta, 22$ —三羟基—9,10—断胆甾—5(Z),7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A=(A-4), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕。

用上述步骤可从 N—乙酰哌啶和制备例 7(c)的产物制备化合物, $1\alpha, 3\beta, 22$ —三羟基—10—螺环丙基—9,10—断胆甾—5(E),7—二烯—24—酸哌啶酰胺〔式(I)—A=(A-7), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y=价键〕。

用上述步骤可从 N—乙酰哌啶和制备例 7(d) 的产物制备化合物 $1\alpha, 3\beta, 22$ —三羟基—10 螺环丙基—9, 10—断胆甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺 [式 (I)—A = (A—6), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

用上述步骤可从 N—乙酰哌啶和 $1\alpha, 3\beta$ —双—叔丁基二甲基甲硅烷氧基—20 α —甲酰—19—降—9, 10—断孕甾—5, 7—二烯 [式 (II)—A = (A—8), $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$, Y = 价键]。

制备化合物 $1\alpha, 3\beta, 22$ —三羟基—19—降—9, 10—断胆甾—5, 7—二烯—24—酸哌啶酰胺 [式 (I)—A = (A—8), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

实施例 4

a) $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20—表—22—羟基—9, 10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸哌啶酰胺 [式 (I)—A = (A—3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。

N—乙酰哌啶(914mg)的四氢呋喃(15ml)溶液用二异丙基氨基锂(3ml 2M 四氢呋喃溶液滴加)处理, 在室温下搅拌 1 小时。然后冷却至 -78E 。将部分该溶液(3.6ml)滴加到 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20R—甲酰—9, 10—断孕甾—5(E), 7, 10(19)三烯 [式 (II)—A = (A—3), $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}$, Y = 价键] (170mg)的四氢呋喃(3ml)溶液中。让形成的混合物温热至室温, 用氯化铵饱和水溶液淬灭, 将产物萃取到乙酸乙酯中, 在硅胶上层析纯化(用乙酸乙酯/己烷洗脱)得到标题化合物(175mg), 为 22R 和 22S 异构体的混合物。UV(Et_2O), λ_{max}

272, 207, λ_{min} 232 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 3.1; IR (CCl_4) ν_{max} 3600-3300 (OH), 1630, 1465 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0.64 (s, 18-H's), 3.1-3.8 (m, NCH_2 's), 3.8-4.8 (m, 1, 3, 22-H's), 4.8-5.1 (bs, 19-H's), 5.6-6.6 (ABq, 6, 7-H's)。

b) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

将含有吩嗪(21mg)的上述(a)产物(45mg)的苯(6ml)溶液照射20分钟进行光异构化。对产物进行后处理并层析分离得到标题化合物(32mg)。UV(Et₂O) λ_{\max} 264,

207, λ_{\min} 227 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.8; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3660-3300 (OH), 1620, 1465 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m, NCH₂'s), 3.8-4.7 (m, 1, 3, 22-H's), 4.7, 5.3 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.4 (ABq, 6, 7-H's)。

c) 20-表-1 α , 3 β , 22-三羟基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

上述(b)的产物(32mg)在四氢呋喃(0.25ml)中室温下用氯化四丁基铵(0.25ml 1M 四氢呋喃溶液)处理。3小时后对反应混合物进行后处理, 薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(15mg)。UV

(EtOH) λ_{\max} 265, 207, λ_{\min} 228 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.8; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3660-3200 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.1-3.8 (m, NCH₂'s), 3.8-4.6 (m, 1, 3, 23-H's), 4.8, 5.4 (ea. s, 19-H's), 5.7-6.6 (ABq, 6, 7-H's)。

d) 22-苯甲酰氧基-1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = C₆H₅CO, Y = 价键]。

上述(a)中的 22R 和 22S 异构体的混合物(40mg)在吡啶(1.0ml)中于室温下用苯甲酰氯(40mg)处理3小时。后处理后发现 22R 和 22S 苯甲酸酯可通过薄层层析拆分(硅胶, 用乙酸乙酯/己烷

洗脱), 得到(i)标题化合物的低极性异构体(30mg)。UV(Et₂O) λ_{\max} 271, λ_{\min} 226_{nm}

E_{\max}/E_{\min} 2.8; IR (CDCl₃) ν_{\max} 1710 (ester C=O), 1630, 1460 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.6 (s, 18-H's), 3.2-3.7 (m, NCH₂'s), 3.9-4.8 (m, 1,3-H's), 4.8-5.0 (bs, 19-H's), 5.5-6.5 (ABq, 6,7-H's), 6.9-8.1 (m, C₆H₅)

和(ii)标题化合物的高极性异构体(14mg)。e) 22-苯甲酰氧基-1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = C₆H₅CO₂, Y = 价键]。

将上述(d)中低极性异构体(按 Cram's 规则推定为 22R, 50mg)的含吩嗪(20mg)的苯(5ml)溶液照射 20 分钟进行光异构化。将产物后处理并层析分离得到标题化合物(40mg)。UV(Et₂O) λ_{\max} 263, λ_{\min} 244nm, E_{\max}/E_{\min} 1.1; IR (CDCl₃) ν_{\max} 1705, 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.6 (s, 18-H's), 3.3-3.8 (m, NCH's), 4.0-4.8 (m, 1,3-H's), 4.8-5.3 (ea. s, 19-H's), 5.3-5.8 (m, 22-H's), 5.5-6.3 (ABq, 6,7-H's), 7.3-8.3 (m, Ar H's)。

f) 22-苯甲酰氧基-1 α , 3 β -二羟基-20 表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = C₆H₅CO₂, Y = 价键]。

上述(e)的产物(40mg)在四氢呋喃中用氟化四丁基铵(0.3ml 1M 四氢呋喃溶液)室温下处理。3 小时后, 处理反应混合物, 薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(20mg)。UV(Et₂O) λ_{\max} 228, 265, λ_{\min} 247 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.1; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3700-3200 (OH), 1710, 1625 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.6 (s, 18-H's), 1.1 (d, 21-H's), 3.1-3.7 (m, NCH's), 3.8-4.6 (m, 1,3-H's), 4.7-5.6 (2 ea. s,m, 19,22-H's), 5.6-6.5 (ABq, 6,7-H's), 7.1-8.1 (m, Ar H's)。

g) 22-羟基-1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I)-A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

上述(d)的低极性异构体(140mg)的溶液用氢氧化钠水溶液(0.2ml 2M)在正丁醇(2ml)中室温处理2天。对产物进行后处理,薄层层析分离,除未反应的起始物(23mg)和消除反应产生的22,23-烯(35mg)以外,得到了标题化合物(41mg)。

IR (CDCl₃) ν_{\max} 3600-3200, 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.1-3.9 (m, NCH's), 3.9-4.8 (m, 1,3-H's), 4.8-5.1 (bs, 19-H's), 5.6-6.7 (ABq, 6,7-H's)。

h) 22-羟基-1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

将含吩嗪(20mg)的上述(g)中产物(41mg)的苯(5ml)溶液照射20分钟进行光异构化。对产物进行后处理并层析分离得到标题化合物(30mg)。UV(Et₂O), λ_{\max} 262, λ_{\min}

227nm, E_{max}/E_{min} 1.5; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3650-3200 (OH), 1615, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.1-3.8 (m, NCH₂'s), 4.0-4.6 (m, 1,3,22-H's), 4.7, 5.3 (ea. s, 19-H's), 5.7-6.3 (ABq, 6,7-H's)。

i) 1 α , 3 β , 22-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

上述(h)的产物(30mg)在四氢呋喃(0.25ml)中用氟化四丁基铵(0.25ml 四氢呋喃溶液)室温下处理。3小时后,对反应混合物后处

理,通过制备性薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(17mg)。

UV

(EtOH) λ_{\max} 263, λ_{\min} 227 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.6; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3640-3140 (OH), 1610, 1445 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.53 (s, 18-H's), 0.88 (d, 21-H's), 3.1-3.8 (m, NCH₂'s), 4.0-4.6 (m, 1,3,22-H's), 4.8, 5.4 (ea. s, 19-H's), 5.7-6.8 (ABq, 6,7-H's) .

用 N,N-二甲基乙酰胺代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复以上步骤,可制备化合物 1 α , 3 β , 22-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二甲基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = CH₃, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

用 N-乙酰吗啉代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复以上步骤,可制备化合物 1 α , 3 β , 22-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸吗啉酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

用 N,N-二环丙基乙酰胺代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复以上步骤,可制备化合物 1 α , 3 β , 22-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸 N,N-二环丙基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = 环丙基, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

用 N,N-二乙基乙酰胺代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复以上步骤,可制备化合物 1 α , 3 β , 22-三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二乙基酰胺[式(I)-A = (A-2), R¹ = R² = (C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = 价键]。

实施例 5

a) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺[式(I)-A

$= (A-3), R^1 = R^2 = i-Pr, R^3 = \beta-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = H, R^b = OH, Y = \text{价键}$

N,N-二异丙基乙酰胺(1.03g)的四氢吡喃(15ml)溶液用二异丙基氨基锂处理(3ml 2M 四氢吡喃溶液, 滴加), 室温搅拌 1 小时, 然后冷却至 $-78E$ 。用部分如此获得的烯醇盐溶液(2.9ml, 滴加)于 $-78E$ 处理 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20R-甲酰-9, 10-断孕甾-5(E), 7, 10(19)-三烯[式(II)-A = (A-3), $R^3 = \beta-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, Y = \text{价键}$](120mg)的四氢吡喃(2ml)溶液。温度保持在 $-78E$ 计 15 分钟, 然后用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物, 将产物萃取到乙酸乙酯中, 层析纯化得到(A)标题化合物的低极性异构体(13mg): UV(Et_2O) λ_{max} 268, λ_{min} 227nm, E_{max}/E_{min} 4.4 和 (B) 高极性异构体(52mg):

UV (Et_2O) λ_{max} 269 nm; IR ($CDCl_3$) ν_{max} 3600-3200 (OH), 1620, 1450 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0.56 (s, 18-H's), 3.2-4.7 (m, NCH's, 1, 3, 22-H's), 4.7-5.0 (bs, 19-H's), 5.4-6.6 (ABq, 6, 7-H's).

b) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺(异构体 B)[式(I)-A = (A-2), $R^1 = R^2 = i-Pr, R^3 = \beta-CH_3, R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si, R^a = H, R^b = OH, Y = \text{价键}$]

将上述(a)中高极性异构体(52mg)的含吩嗪(23 mg)苯(6.5ml)溶液照射 40 分钟进行光异构化。将产物后处理并层析分离得到标题化合物(40mg)。UV(Et_2O) λ_{max} 263, λ_{min}

226 nm, E_{max}/E_{min} 1.4; IR ($CDCl_3$) ν_{max} 3600-3200 (OH), 1615, 1450 cm^{-1} ; NMR ($CDCl_3$) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.3-4.6 (m, NCH's, 1, 3, 22-H's), 4.6-5.3 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.4 (ABq, 6, 7-H's).

c) $1\alpha, 3\beta, 22$ -三羟基-20-表-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-

三烯—24—酸二异丙基酰胺(异构体 B) [式 (I) - A = (A - 2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, $Y = \text{价键}$]

上述(b)的产物(40mg)在四氢呋喃(0.3 ml)中用氯化四丁基铵(0.3ml 1M 四氢呋喃溶液)于室温下处理。4 小时后对反应产物进行后处理,通过薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(16mg)。

UV(EtOH) λ_{max}

263, λ_{min} 227 nm, $E_{\text{max}}/E_{\text{min}}$ 1.6; IR (CDCl_3) ν_{max} 3640-3160 (OH), 1620, 1450 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0.53 (s, 18-H's), 0.87 (d, 21-H's), 3.0-4.6 (m, NCH's, 1,3,22-H's), 5.0-5.3 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.5 (ABq, 6,7-H's).

实施例 6

a) $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20—表—23—高—23—羟基—9,10—断胆甾—5(E), 7, 10(19)—三烯—24—酸吡啶酰胺 [式 (I) - A = (A - 3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, $Y = \text{CH}_2$]

N—乙酰吡啶(457mg)的四氢呋喃(13.5ml)溶液用二异丙基氨基锂(1.5ml 2M 四氢呋喃溶液,滴加)处理,室温下搅拌 1 小时,然后冷却至 -78E 。用部分如此获得的烯醇盐溶液(2.5ml,滴加)处理 $1\alpha, 3\beta$ —双—三异丙基甲硅烷氧基—20(表)—甲酰甲基—9,10—断孕甾—5(E), 7, 10(19)—三烯 [式 (II) - A = (A - 3), $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $Y = \text{CH}_2$] (75mg) 的四氢呋喃(2ml) 溶液。让反应混合物温热至室温,静置 3 小时,然后用氯化铵饱和水溶液淬灭。将产物萃取到乙醚中,在硅胶上层析纯化(用乙酸乙酯/己烷洗脱)得到未反应的起始物(20mg)和标题化合物的 23R 和 23S 异构体的混合物(175mg)。

UV (Et_2O) λ_{max} 269 nm; IR (CDCl_3) ν_{max} 3600-3320 (OH), 1635, 1470 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) δ 0.51 and 0.56 (s, 18-H's), 3.1-3.6 (m, NCH_2 's), 3.6-4.7 (m, 1,3,23-H's), 4.7-5.0 (bs, 19-H's), 5.6-6.6 (ABq, 6,7-H's).

b) $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-23-高-23-羟基-9,10-断胆甾-5(Z),7,10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta - CH_3$, $R^4 = R^5 = (i-Pr)_3Si$, $R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$]

将含有吩嗪(27mg)的上述(a)中23R和23S异构体混合物(60mg)的苯(7.5 ml)溶液照射35分钟进行光异构化。对产物后处理并层析纯化得到(A)标题化合物的低极性异构体(30mg)。

UV (Et₂O) λ_{max} 264, λ_{min} 227 nm, E_{max}/E_{min} 1.9; IR (CDCl₃) ν_{max} 3600-3320 (OH), 1635, 1470 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0.53 (s, 18-H's), 3.0-3.6 (m, NCH₂'s), 3.6-4.6 (m, 1,3,23-H's), 4.6, 5.2 (ea. s, 19-H's), 5.5-6.3 (ABq, 6,7-H's)

和(B)高极性异构体(24mg):

UV (Et₂O) λ_{max} 265, λ_{min} 227 nm, E_{max}/E_{min} 1.9; IR (CCl₄) ν_{max} 3600-3300 (OH), 1635, 1470 cm⁻¹; NMR (CCl₄) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.0-3.6 (m, NCH₂'s), 3.6-4.6 (m, 1,3,23-H's), 4.6, 5.3 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.5 (ABq, 6,7-H's).

c) $1\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-20-表-23-高-9,10-断胆甾-5(Z),7,10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体B) [式(I) - A = (A-2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta - CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$]

上述(b)的高极性异构体(24mg)在四氢呋喃中用氟化四丁基铵(0.18ml 1M 四氢呋喃溶液)室温处理。3小时后对反应混合物进行后处理,用制备性薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(13mg)。

UV (EtOH) λ_{max} 265, λ_{min} 220 nm, E_{max}/E_{min} 2.0; IR (CDCl₃) ν_{max} 3640-3300 (OH), 1620, 1450 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.5 (s, 18-H's), 0.83 (d, 21-H's), 3.1-3.7 (m, NCH₂'s), 3.7-4.6 (m, 1,3,23-H's), 4.7, 5.4 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.6 (ABq, 6,7-H's).

d) $1\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-20-表-23-高-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺(异构体 A) [式(I) - A = (A - 2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_5$, $R^3 = \beta - CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$]

上述(b)的低极性异构体(30mg)在四氢呋喃(0.24ml)中于室温下用氟化四丁基铵(0.24ml 1M 四氢呋喃溶液)处理。3小时后,对反应混合物进行后处理,用制备性薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(13mg)。

UV (EtOH) λ_{max} 266, λ_{min} 228 nm,
 E_{max}/E_{min} 2.0; IR (CDCl₃) ν_{max} 3640-3240 (OH), 1620, 1450
cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.56 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m,
NCH₂'s), 3.7-4.5 (m, 1,3,23-H's), 4.7, 5.5 (ea. s, 19-
H's), 5.6-6.6 (ABq, 6,7-H's).

用 N,N-二甲基乙酰胺代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复上述步骤,可制备化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-20-表-23-高-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二甲基酰胺 [式(I) - A = (A - 2), $R^1 = R^2 = CH_3$, $R^3 = \beta - CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$]

用 N-乙酰吗啉代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复上述步骤,可制备化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-20-表-23-高-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸吗啉酰胺 [式(I) - A = (A - 2), $R^1 + R^2 = (CH_2)_2$, $O(CH_2)_2$, $R^3 = \beta - CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$]

用 N-甲基乙酰苯胺代替(a)步中的 N-乙酰哌啶重复上述步骤,可制备化合物 $1\alpha, 3\beta, 23$ -三羟基-20-表-23-高-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸 N-甲基苯胺酰胺 [式(I) - A = (A - 2), $R^1 = C_2H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = \beta - CH_3$, $R^4 = R^5 = R^a = H$, $R^b = OH$, $Y = CH_2$]

用 N,N—二乙基乙酰胺代替(a)步中的 N—乙酰哌啶重复上述步骤,可制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—20—表—23—高—9, 10—断胆甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸二乙基酰胺[式(I) - A = (A - 2), R¹ = R² = C₂H₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

用 N,N—二环丙基乙酰胺代替(a)步中的 N—乙酰哌啶重复上述步骤,可制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—20—表—23—高—9, 10—断胆甾—5(Z), 7, 10(19)—三烯—24—酸 N,N—二环丙基酰胺[式(I) - A = (A - 2), R¹ = R² = 环丙基, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

用上述方法可从 N—乙酰哌啶和制备例 8(a)的产物制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—23—高—9, 10—断胆甾—5(E), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 5), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

用上述方法可从 N—乙酰哌啶和制备例 8(b)的产物制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—23—高—9, 10—断胆甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 4), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

用上述方法可从 N—乙酰哌啶和制备例 8(c)的产物制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—23—高—10—螺环丙基—9, 10—断胆甾—5(E), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 7), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

用上述方法可从 N—乙酰哌啶和制备例 8(d)的产物制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—23—高—10—环丙基—9, 10—断胆甾—5(Z), 7—二烯—24—酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 6), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂]

用上述方法可从 N—乙酰哌啶和制备例 8(e)的产物制备化合物 1 α , 3 β , 23—三羟基—23—高—19—降—9, 10—断胆甾—5, 7—二烯—24—酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 8), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ =

α -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OH, Y = CH₂)

实施例 7

a) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-22-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OCH₃, Y = 价键]

将氯化钾(0.1ml 矿油中的 35% 悬液)滴加到 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I) - A = (A-3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = H, R^b = OH, Y = 价键](125mg)、18-冠-6(50mg)和碘甲烷(100 μ l)在四氢呋喃(3ml)中的一 10 $^{\circ}$ C 溶液中。-10 $^{\circ}$ C 下搅拌混合物 45 分钟,然后用冰淬灭。将产物萃取到醚中,后处理并进行柱层析分离,得标题化合物(100mg)。UV (Et₂O) λ_{\max} 268, λ_{\min} 230 nm, E_{max}/E_{min} 3.7; IR

(CDCl₃) ν_{\max} 1615, 1440 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.56 (s, 18-H's), 3.0-3.7 (m, NCH₂'s), 3.3 (s, OMe), 3.7-4.8 (m, 1,3, 22-H's), 4.8-5.1 (bs, 19-H's), 5.5-6.8 (ABq, 6,7-H's).

b) 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-22-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I) - A = (A-2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R^a = (i-Pr)₃Si, R^b = OCH₃, Y = 价键]

将含吩嗪(45mg)的上述(a)的产物(100mg)的苯(10ml)溶液照射 1 小时进行光照射。对产物进行后处理,层析分离得到标题化合物(80mg)。UV (Et₂O) λ_{\max} 262, λ_{\min} 226 nm, E_{max}/E_{min} 1.5; IR

(CDCl₃) ν_{\max} 1615, 1460 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.0-3.6 (m, NCH₂'s), 3.23 (s, OMe), 3.7-4.8 (m, 1,3,22-H's), 4.6, 5.3 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.2 (ABq, 6,7-H's).

c) 1 α , 3 β -二羟基-20-表-22-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = H, R^a = H, R^b = OCH₃, Y = 价键]

将上述(b)的产物(100mg)在四氢呋喃(0.6ml)中于室温下用氯化四丁基铵(0.6ml, 1M四氢呋喃溶液)处理。4小时后对反应混合物后处理, 然后通过薄层层析分离脱甲硅烷基化的标题化合物(38mg)。UV(Et₂O) λ_{\max}

263, λ_{\min} 227 nm, E_{\max}/E_{\min} 1.6; IR (CDCl₃) ν_{\max} 3600-3200, 1610, 1440 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.5 (s, 18-H's), 3.1-3.6 (m, NCH₂'s), 3.23 (s, OMe), 3.6-4.6 (m, 1, 3, 22-H's), 4.7, 5.4 (ea. s, 19-H's), 5.6-6.6 (ABq, 6, 7-H's).

用乙基碘代替上步(a)中的碘甲烷可制备化合物 1 α , 3 β -二羟基-20-表-22-乙氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = R^a = H, R^b = OCH₃, Y = 价键]。

用丙基碘代替上步(a)中的碘甲烷可制备化合物 1 α , 3 β -二羟基-20-表-22-丙氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-20-酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ + R⁵ = R^a = H, R^b = OC₃H₇, Y = 价键]。

将 1 α , 3 β -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 3), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³ = β -CH₃, R⁴ = R⁵ = (i-Pr)₃Si, R^a = OH, R^b = H, Y = 价键]按上述方法反应, 可获得化合物 1 α , 3 β -二羟基-20-表-23-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺[式(I) - A = (A - 2), R¹ + R² = (CH₂)₅, R³

$=\beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^b = \text{H}, \text{R}^a = \text{OCH}_3, \text{Y} = \text{价键}$ 〕。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺〔式(I)-A = (A-3), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5, \text{R}^3 = \alpha-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}, \text{R}^a = \text{OH}, \text{R}^b = \text{H}, \text{Y} = \text{价键}$ 〕按上述方法反应, 可获得化合物 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-23-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺〔式(I)-A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5, \text{R}^2 = \alpha-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^b = \text{H}, \text{R}^a = \text{OCH}_3, \text{Y} = \text{价键}$ 〕。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺〔式(I)-A = (A-3), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{i-Pr}, \text{R}^3 = \beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}, \text{R}^a = \text{OH}, \text{R}^b = \text{H}, \text{Y} = \text{价键}$ 〕按上述方法反应, 可获得化合物 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-20-表-23-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺〔式(I)-A = (A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{i-Pr}, \text{R}^3 = \beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^b = \text{H}, \text{R}^a = \text{OCH}_3, \text{Y} = \text{价键}$ 〕。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸二乙基酰胺〔式(I)-A = (A-3), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}^3 = \beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}, \text{R}^a = \text{OH}, \text{R}^b = \text{H}, \text{Y} = \text{价键}$ 〕按上述方法反应, 可获得化合物 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-20-表-23-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二乙基酰胺〔式(I)-A = (A-2), $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}^3 = \beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}, \text{R}^a = \text{OCH}_3, \text{Y} = \text{价键}$ 〕。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺〔式(I)-A = (A-3), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{i-Pr}, \text{R}^3 = \beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = (\text{i-Pr})_3\text{Si}, \text{R}^a = \text{H}, \text{R}^b = \text{OH}, \text{Y} = \text{价键}$ 〕按上述方法反应, 可获得化合物 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-20-表-22-甲氧基-9, 10-断-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺〔式(I)-A = (A-2), $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{i-Pr}, \text{R}^3 = \beta-\text{CH}_3, \text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{R}^a = \text{H}, \text{R}^b = \text{OCH}_3, \text{Y} = \text{价键}$ 〕。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-22-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺 [式(I)-A = (A-3), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键] 按上述方法反应, 可获得化合物 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-22-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸二异丙基酰胺 [式(I)-A = (A-2), $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = 价键]。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-三异丙基甲硅烷氧基-20-表-23-高-23-羟基-9, 10-断胆甾-5(E), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = CH_2] 按上述方法反应, 可获得 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-20-表-23-高-23-甲氧基-9, 10-断胆甾-5(Z), 7, 10(19)-三烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \beta\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OCH}_3$, Y = CH_2]。

将 $1\alpha, 3\beta$ -双-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-22-羟基-19-降-9, 10-断胆甾-5, 7-二烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-3), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键] 按上述方法反应, 可获得化合物 $1\alpha, 3\beta$ -二羟基-22-甲氧基-19-降-9, 10-断胆甾-5, 7-二烯-24-酸哌啶酰胺 [式(I)-A = (A-8), $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $R^4 = R^5 = t\text{-Bu}(\text{Me})_2\text{Si}$, $R^a = \text{H}$, $R^b = \text{OH}$, Y = 价键]。