



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93107707.9

[51]Int.Cl⁵

C07J 73/00

[43]公开日 1994 年 4 月 20 日

[22]申请日 93.5.19

[30]优先权

[32]92.5.20 [33]US[31]886,023

[71]申请人 麦克公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·K·巴克什 R·L·托尔曼

G·哈里斯 G·H·拉斯基森

G·F·帕特尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗才希

A61K 31/58

说明书页数:

附图页数:

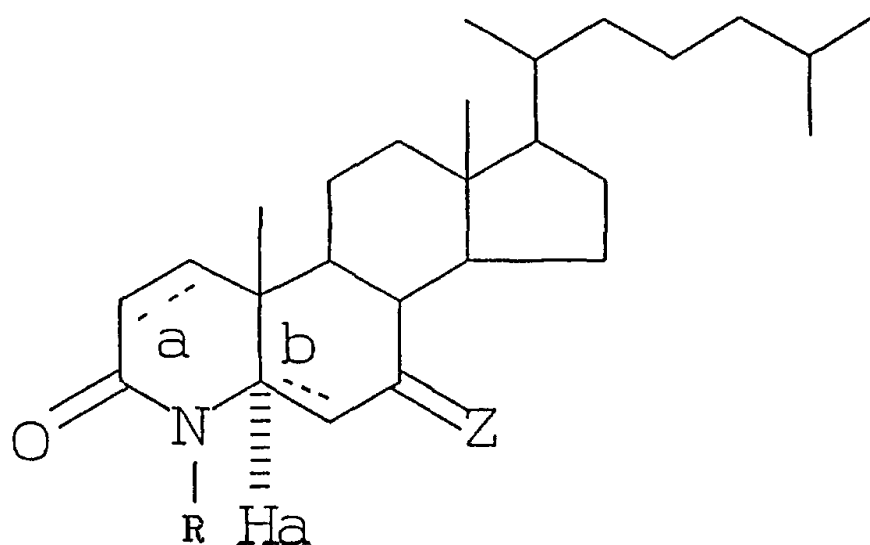
[54]发明名称 新的 7β -取代-4-氮杂- 5α -胆甾烷酮作
 5α -还原酶抑制剂

[57]摘要

本发明描述了新的 7β -取代-4-氮杂- 5α -胆甾烷-3-酮和有关的化合物, 作为 5α -还原酶抑制剂。

权利要求书

1. 下式化合物和其立体异构体及其药学上可接受的盐和酯



其中：

R 选自氢、甲基或乙基；虚线 a 和 b 指可能存在的双键、条件是 b 存在时，5 α 氢、H a 不存在；

Z 可以是：

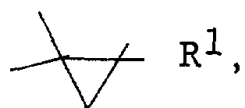
1) 氧代

2) α -氢和 β -取代基,取代基选自 C_1 - C_4 烷基, C_2 - C_4 链烯基、 CH_2COOH 、羟基、羧基、 $COOC_1-C_4$ 烷基酯； $CONR^1R^2$ ，其中 R^1 和 R^2 各自为 H, C_1-C_4 烷基, 苯基、苄基, R^1 和 R^2 与氮原子在一起可以生成 5-6 元饱和杂环, 此环任意地具有另一个其它杂原子； OC_1-C_4 烷基、 OC_3-

C₆ 环烷基, -O C O C H₃, 卤素, 羟基 C₁ - C₂ 烷基, 卤素 C₁ - C₂ 烷基或三氟甲基; C₃ - C₆ 环烷基;

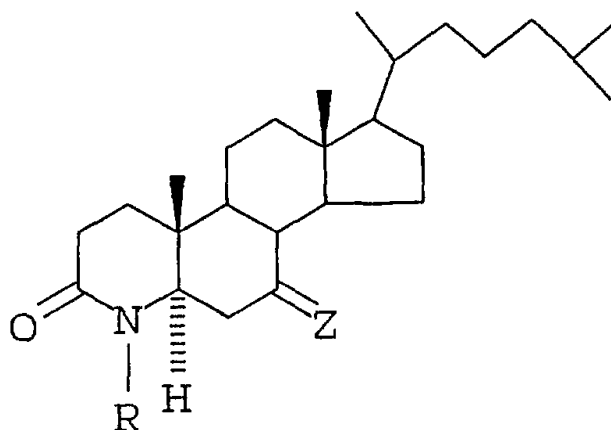
3) =CH-R' 其中 R' 是 H, C₁ - C₄ 烷基;

4) 螺;

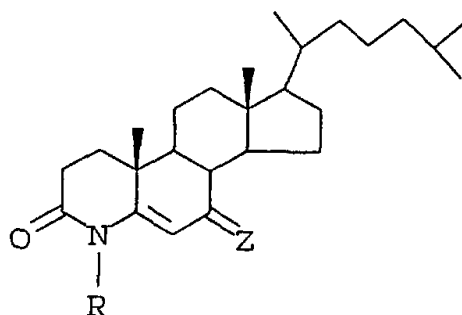


其中 R' 是 H, C₁ - C₄ 烷基。

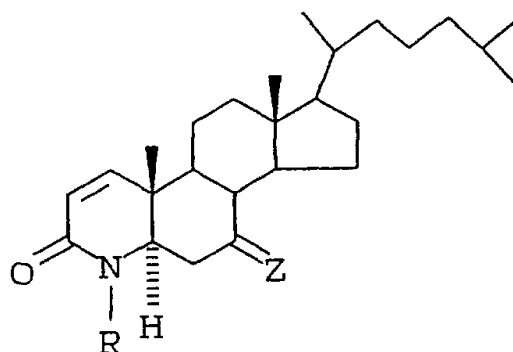
2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中双键 α 不存在, 并具有如下结构式



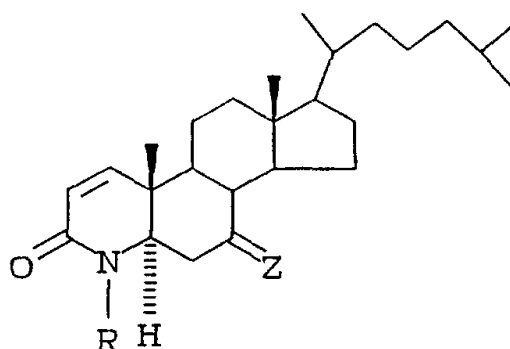
3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中双键 α 不存在, 并具有如下结构式



4. 按照权利要求 1 的化合物，其中双键 α 不存在，且 R 是甲基，并具有如下结构式



5. 按照权利要求 1 的化合物，其中双键 α 存在，并具有如下结构式



6. 按照权利要求 1 的化合物，其中 Z 是 α -氢和 β -取代基是 $C_1 - C_4$ 烷基，或 $C_2 - C_4$ 链烯基。

7. 按照权利要求 1 的化合物是：

7-乙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮

7-乙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮

7-乙基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
7-乙基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-羧甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
7-羧甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮
7-丙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
7-丙基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-丙基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
7-丙基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
7-甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮
4,7-二甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
4,7-二甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-乙酰氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3,7-二酮
7-羧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-羧甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-溴甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-氯甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-氟甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-羧基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
7-三氟甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
4-甲基-4-氮杂-胆甾-3,7-二酮
7,7-二甲氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-

酮

7-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮

7-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-6-烯-3-酮

7-β-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-5α-胆甾烷-3-酮

7-α-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-5α-胆甾烷-3-酮

7-α-环丙氧基-4-甲基-4-氮杂-5α-胆甾烷-3-

酮。

7-β-环丙氧基-4-甲基-4-氮杂-5α-胆甾烷-3-

酮。

7-环丙氧基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5, 7-二烯-3-

酮

7-(乙基)外亚甲基-4-甲基-4-氮杂-5α-胆甾烷-

3-酮

7-(2-乙基)环丙基-4-甲基-4-氮杂-5α-胆甾烷

-3-酮

7-甲基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-乙基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-丙基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-正-丁基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-叔丁基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-正戊基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-正己基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸。

8. 药物组合物包括在其药学上可接受的载体中的治疗有效量的权利要求1化合物。

9. 在需要治疗的人宿主上，治疗良性前列腺肥大、粉刺、妇女多毛症、男性型脱发、雄激素脱发，前列腺炎，和/或预防前列腺癌的方法，包括向所述宿主施用治疗有效量的权利要求1所定义化合物的步骤。

10. 按照权利要求9和方法，其中所述的化合物是5 α -还原酶1的抑制剂。

11. 按照权利要求9和方法，其中所述的化合物是5 α -还原酶2的抑制剂。

12. 按照权利要求9和方法，其中所述的化合物是5 α -还原酶1和2两者的双重抑制剂。

说明书

新的 7β -取代-4-氮杂- 5α

-胆甾烷酮作 5α -还原酶抑制剂

本发明关于新的 7β -取代-4-氮杂- 5α -胆甾烷-3-酮类和有关的化合物，及这些化合物用于作 5α -还原酶抑制剂。

现有技术揭示了某些不希望的生理表现，比如普通粉刺、皮脂溢（性皮炎），妇女多毛症、男性型脱发和良性前列腺肥大，这些都是由于在新陈代谢系统中甾酮或类似雄性激素过量而导致的雄激素过多刺激作用的结果。早期试图提供化学治疗试剂对抗这种不希望的雄激素过多的结果，而导致了儿种甾族化合物抗雄激素的发现，这些抗雄激素具有它们自己的不希望的激素活性。例如，雌激素不但对抗雄激素的效果，而且也有雌性化的效果。非甾族化合物抗雄激素也已开发了，如4'-硝基-3'-三氟甲基-异丁酰苯胺。参见Neri等Endo. Vol, 91, No. 2 (1972)。然而，这些产品，虽然缺乏激素的效果，是外围的活动，与天然雄激素争夺受体位置，因而有一种趋势使一个雄性宿主雌性化或使一个雌性宿主的雄性胎儿雌性化。

在现有技术中现在知道：在一些目的器官中，雄激素活性的主要介质是 5α -二氢甾酮并且通过甾酮- 5α -还原酶作用在目的器官中就地形成。同时也知道甾（酮）- 5α -还原酶的抑制剂将用来预防或减少雄激素过多的刺激作用的症状。

在现有技术中已经知道许多4-氮杂甾族化合物作为 5α -还原

酶抑制剂。如参见美国专利 2 2 2 7 8 7 6, 3 2 3 9 4 1 7, 3 2 6 4 3 0 1 和 3 2 8 5 9 1 8; 法国专利 1 4 6 5 5 4 4; Doorenbos 和 Solomons, J. Pharm. Sci., 6 2, 4 p p 638-640 (1 9 7 3); Doorenbos 和 Brown. J. pharm, Sci., 6 0, 8 p p. 1 2 3 4 - 1 2 3 5 (1 9 7 1); 和 Doorenbos 和 Kim, J. Pharm. Sci., 6 3, 4, p p. 6 2 0 - 6 2 2 (1 9 7 4)。

另外, 美国专利 4 3 7 7 5 8 4, 4 2 2 0 7 7 5, 4 8 5 9 6 8 1, 4 7 6 0 0 7 1 和文章 J. Med. Chem. 2 7, p. 1 6 9 0 - 1 7 0 1 (1 9 8 4) 和 J. Med. Chem. 2 9, 2 9 9 8 - 2 3 1 5 (1 9 8 6) (Rasmusson 等著), 美国专利 4845104 (Carlin 等著), 美国专利 4 7 3 2 8 9 7 (Cainelli 等著) 描述了 4 - 氮杂 - 1 7 β - 取代 - 5 α - 雄甾烷 - 3 - 酮, 据说它在治疗 D H T - 有关雄激素过多症是有用的。

然而, 尽管在先前的现有技术中认为雄激素过多疾病是起因于一个单一的 5 α - 还原酶, 还有有关 5 α - 还原酶同功酶存在于人和鼠中的报告。例如, 在人类前列腺中, Bruchovsky 等 (参见 J. Clin. Endocrinol. Metab. 6 7, 8 0 6 - 8 1 6, 1 9 8 8) 和 Hudson (参见 J. Steroid Biochem. 2 6, P 3 4 9 - 3 5 3, 1 9 8 7) 在基质和上皮部分发现不同的 5 α - 还原酶活性。另外, Moore 和 Wilson 描述了在 pH 5. 5 或在 pH 7 - 9 中两类性质不同的带活性峰的人还原酶 (参见 J. Biol. Chem 2 5 1, 1 9, P 5 8 9 5 - 5 9 0 0, 1 9 7 6)。

最近, Andersson 和 Russell 离析出编码鼠肝 5 α - 还原酶 (参见 J. Biol. chem, 264; pp. 1 6 2 4 9 - 5 5 (1 9 8 9)) 的

C D N A . 他们发现编码鼠肝和鼠前列腺还原酶的一个单一的 m R N A 。这个鼠基因的序列后来用于选择称为“ 5α -还原酶 1”编码 5α -还原酶人的前列腺 C D N A . (参见 proc . Nat l . Acad.Sci . 87 . P . 3 6 4 0 - 3 6 4 4 , 1 9 9 0) 。

更在最近, 第二个人类前列腺还原酶 (5α -还原酶 2) 已经在粗人类前列腺萃取物中发现的更丰富形式表示的特征克隆化 (参见 Nature 3 5 4 , P . 1 5 9 - 1 6 1 , 1 9 9 1) 。

而且, Jean O . Wilson 的“雄激素综合症”- 生物再生 Vol.46P.168-173(1992) 表明 5α -还原酶 1 酶可以与头发毛囊相联系。

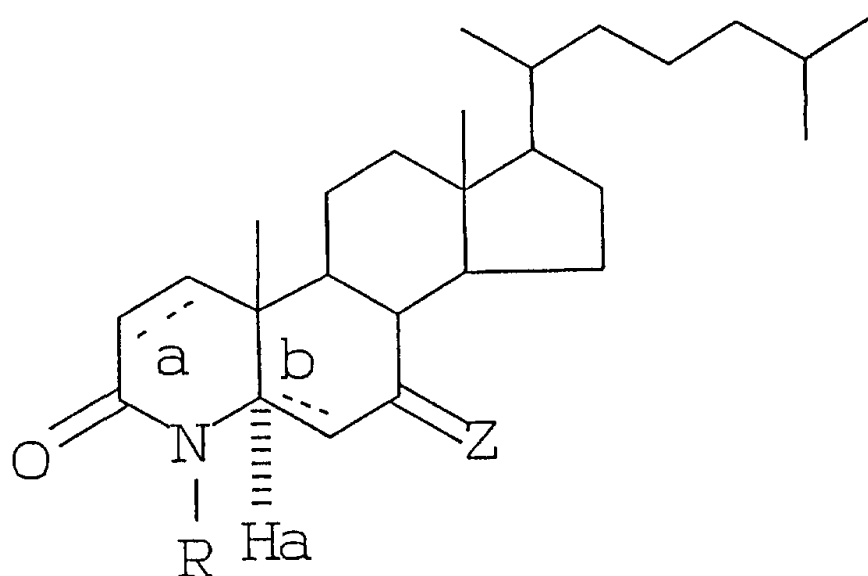
因此, 现有技术表明人类中至少两个基因 5α -还原酶和两类不同的 5α -还原酶同功酶存在。这两种形式于前列腺组织中, 此组织中, 5α -还原酶 2 较丰富, 和其它同功酶, 5α -还原酶 1 深信在头皮组织中较丰富。

在治疗如良性前列腺增生 (B P H) 的雄激素过多疾病中, 人们希望有一种药品存在, 此药品有效地抵抗在前列腺中的酶 1 和 2 以大大抑制二氢testosterone (D H T) 产生。换句话说, 人们希望有一种药品存在, 此药品是高选择性的可抑制与酶 5α -还原酶 1 有关的头皮用于治疗皮肤和头皮的疾病, 例如粉刺和脱发。后一种药品也可与 P R O S C A R[®] (Finasteride) 结合使用, 在 B P H 治疗中, P R O S C A R[®] 对前列腺酶 5α -还原酶 2 在结合治疗中具有高选择性。

本发明揭示了新颖的 7β -取代-4-氮杂- 5α -胆甾-3-酮化合物, 该化合物对抑制甾族化合物 5α -还原酶同功酶 1 和 2 是

有用的，本发明化合物在选择抑制与头皮有关的 5α -还原酶 1 和以口服、肠胃外的或局部治疗良性前列腺增生、粉刺，妇女多毛症，男性型脱发，雄激素脱发、前列腺类，以及预防和治疗前列腺癌方面双重抑制同功酶 1 和 2 特别有效。

根据本发明，这里提供下式新的 7β -取代-4-氮杂- 5α -胆甾烷-3-酮化合物和其立体异构体及其药学上可接受的盐和酯



其中：

R 选自氢，甲基或乙基；虚线 a 和 b 表示可以存在的双键，条件是当 b 存在， 5α 氢，H a 不存在，

Z 可以是：

1) 氧代

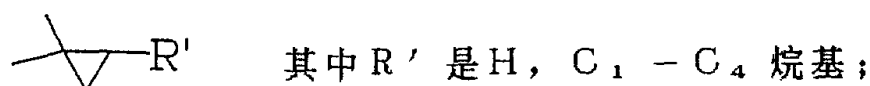
2) α -氢和 β 取代基，选自 $C_1 - C_4$ 烷基， $C_2 - C_4$ 链烯基， CH_2COOH ，羟基，烯丙基、羧基、 $COOC_1 - C_4$ 烷基酯； $CONR^1R^2$ ，其中 R^1 和 R^2 各自为氢、 $C_1 - C_4$ 烷基、

苯基、苄基、， R^1 和 R^2 与氮原子一起可以生成 5 - 6 元饱和杂环，此环任意地具有一个其它杂原子；

$OC_1 - C_4$ 烷基， $OC_3 - C_6$ 环烷基， $-OCOCH_3$ ，卤素、羟基 $C_1 - C_2$ 烷基、卤素 $C_1 - C_2$ 烷基或三氟甲基， $C_3 - C_6$ 环烷基；

3) $=CH-R'$ ，其中 R' 是 H， $C_1 - C_4$ 烷基；

4) 螺



也揭示本发明化合物的制备方法，含有新化合物作活性成分的药物制剂，以及用新化合物和其药物制剂抑制雄激素过多所引起前列腺和头皮 5α -还原酶疾病（如良性前列腺肥大）的方法。

1.7-取代基胆甾烷侧链是 β -构型

这里所用的术语“ $C_1 - C_4$ 烷基”，意指包括如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

这里所用的术语“ $C_2 - C_4$ 链烷基”，意指包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯-1-基，1-丙烯-2-基，1-丁烯-1-基，1-丁烯-2-基等。

这里所用的术语“ $C_3 - C_6$ 环烷基”，意指包括环丙基、环丁基，环戊基、环己基。

这里所用的术语“卤素”，意指包括氟、氯、溴、碘。

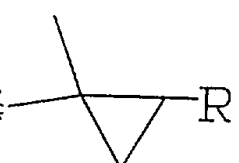
这里所用的术语“ $OC_1 - C_4$ 烷基”，意指包括甲氧基、乙氧基、丙氧基，异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

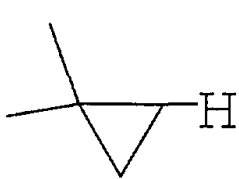
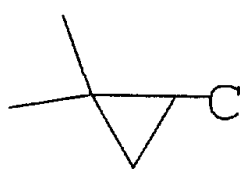
这里所用的术语“ $\text{OC}_3 - \text{C}_6$ 环烷基”，意指包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。

Z 的代表性例子是：其中 α -取代基（虚线）是氢， β 取代基（楔形）是如甲基、乙基、丙基、烯丙基、羧甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、环丙氧基、环戊氧基、乙酰氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、三氯甲基、氟甲基、氯甲基、羧基、N，N-二甲基氨基甲酸酯、羟甲基、甲氧基甲基等。

当 Z 是链烯基取代基， $=\text{CH}-\text{R}'$ 时代表性例子包括：如 $=\text{CH}_2$ ， $=\text{CH}-\text{CH}_3$ ， $=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 等。

R^1 、 R^2 和氮原子可形成杂环时，代表性的例子包括 N-吗啉基，N-(4-甲基)哌嗪基、N-哌啶基等。

Z 是螺取代基  R' 时代表性的例如包括

包括  H， CH_3 ， CH_2CH_3 ，

及其立体异构体等。

包括在本发明内的其中全部 17-和 7-取代基是 β -构型的代表性和化合物是：

7-乙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮

7-乙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮

7-乙基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 7-乙基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-羧甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 7-羧甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮
 7-丙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 7-丙基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-丙基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 7-丙基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 7-甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮
 4, 7-二甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 4, 7-二甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 4, 7-二甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3, 7-二酮
 7-乙酰氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 4-甲基-4-氮杂-胆甾烷-5-烯-3, 7-二酮
 7-羟基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-羟甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-溴甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-氯甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-氟甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-羧基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮
 7-三氟甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
 4-甲基-4-氮杂-胆甾-3, 7-二酮

7, 7-二甲氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮

7-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮

7-甲氧基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-6-烯-3-酮

7-环丙氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮

7-环丙氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾-5, 7-二烯-3-酮

7-亚丙基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮

7-(2-乙基)螺亚乙基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮

7-甲基-5-氧代-A-降(nor)-3, 5-断(Seco)-胆甾烷酸

7-乙基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-丙基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-正丁基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

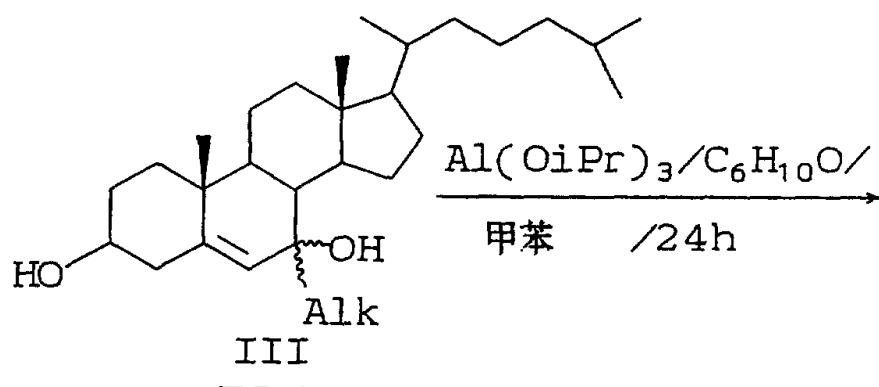
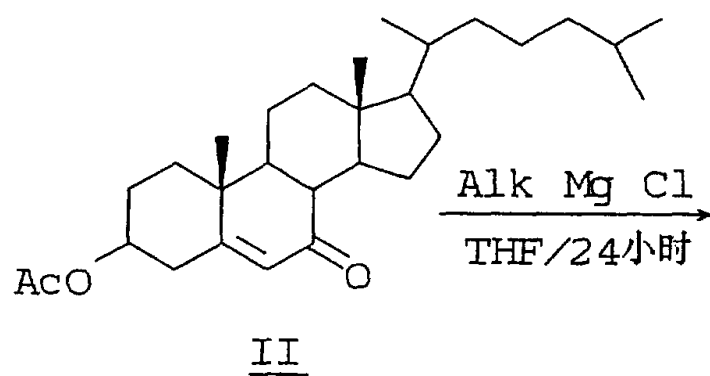
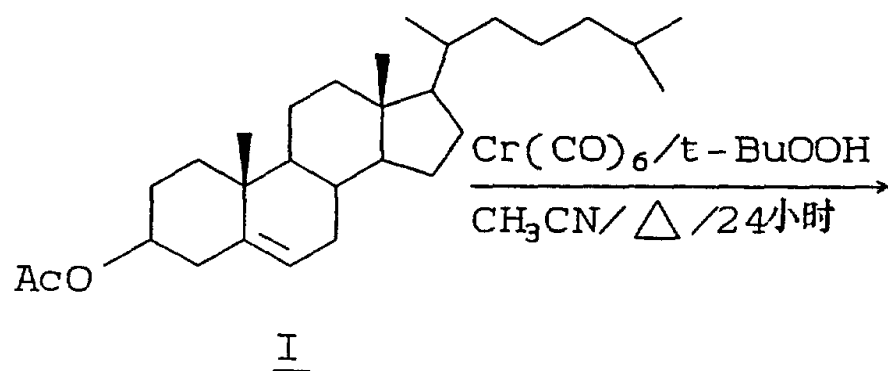
7-叔丁基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

7-正戊基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

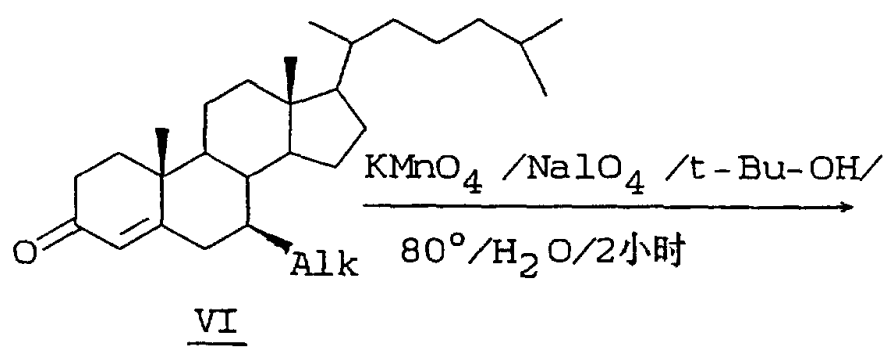
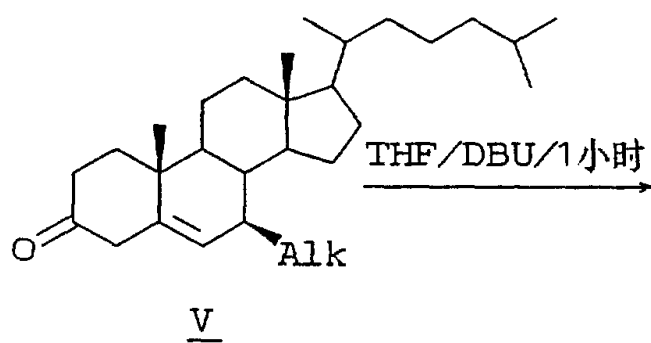
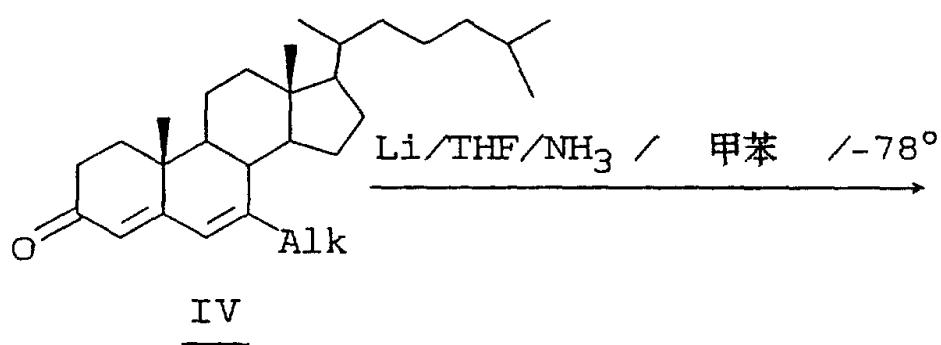
7-正己基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸

本发明化合物可用下面流程图列出的方法进行制备。

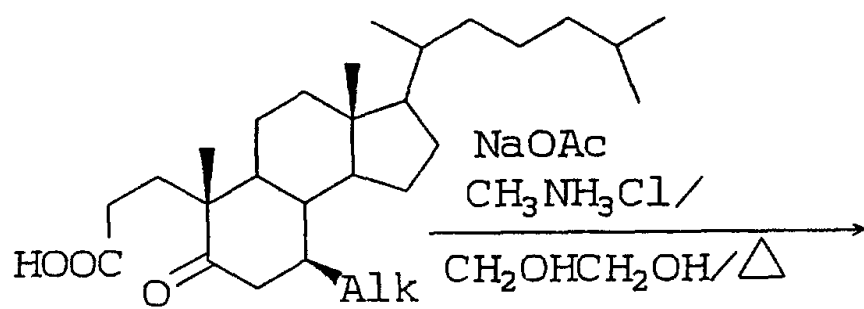
总流程图



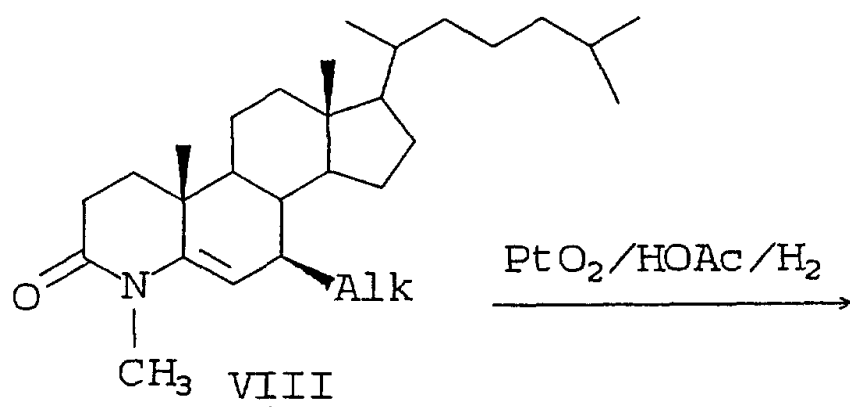
总流程图 (续)



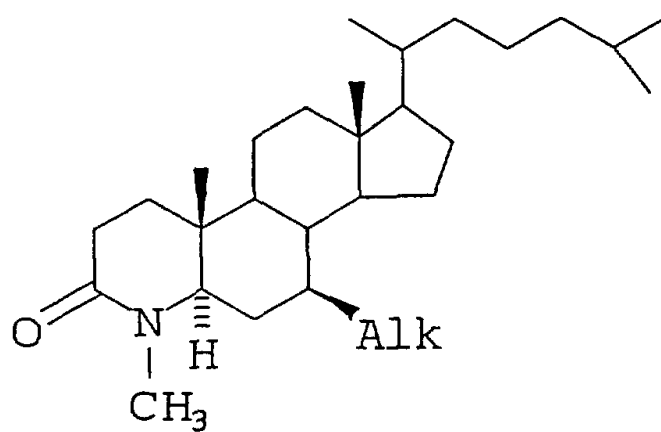
总流程图 (续)



VII

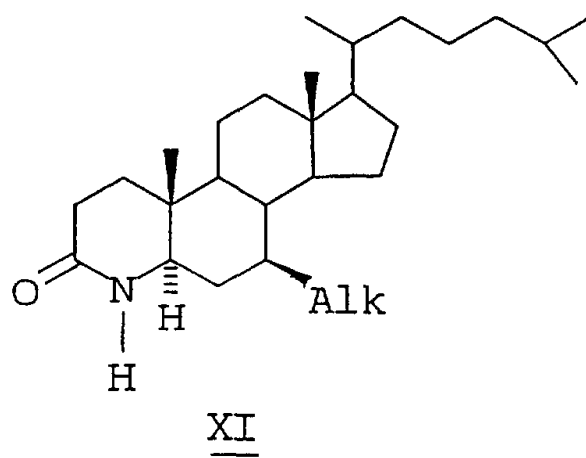
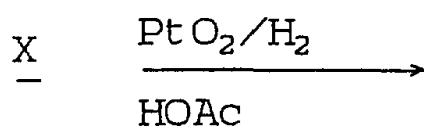
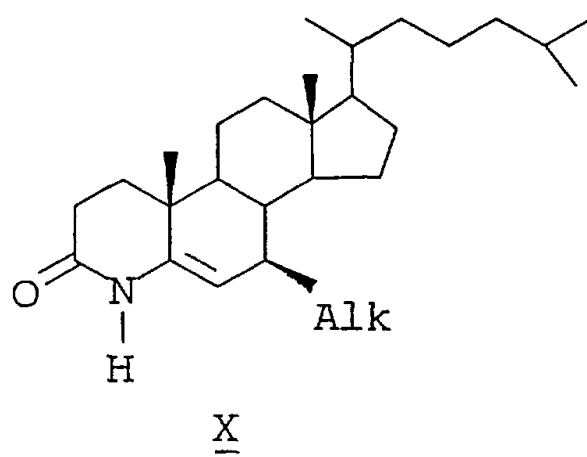
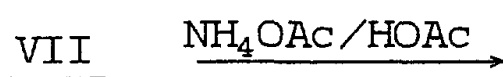


VIII



IX

总流程图 (续)



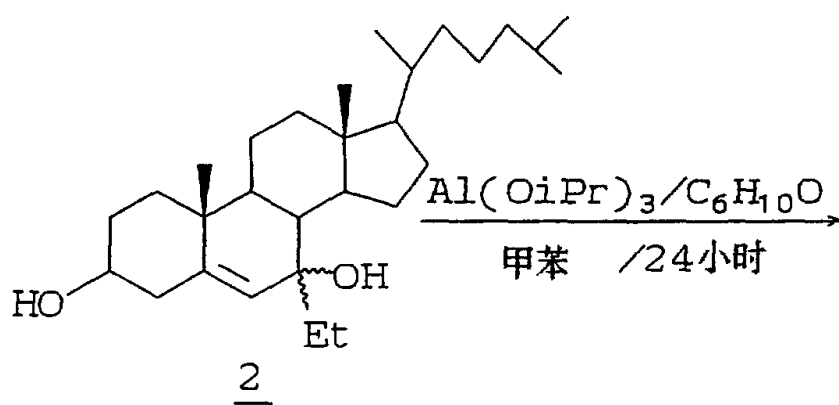
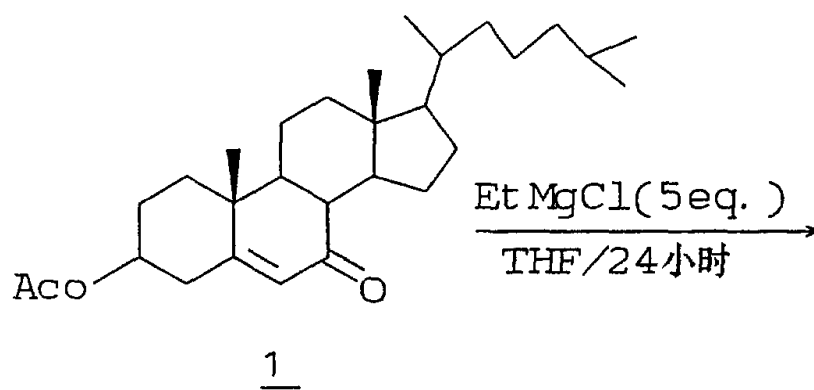
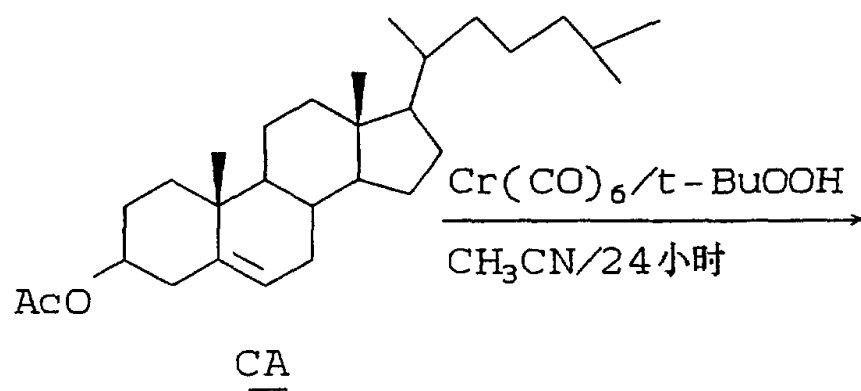
7 - β 烷基系

Z 是 7 β 烷基如甲基、乙基、异丙基、烯丙基的本发明化合物，可以通过总流程图所述的方法进行制备。

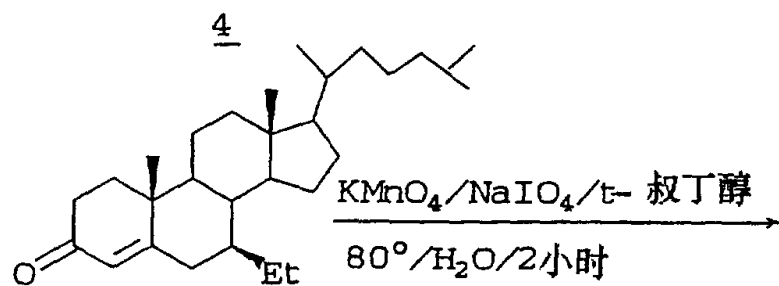
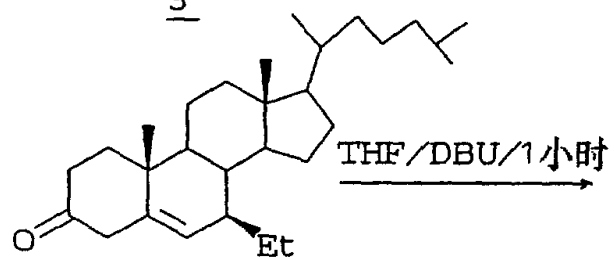
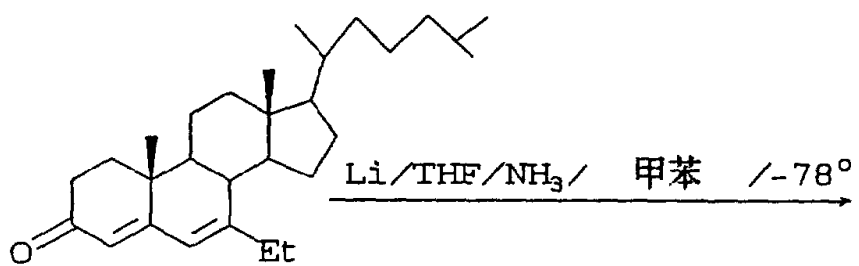
从流程图中可以知道：在如乙腈存在下回流，通过叔丁基氧化氢和六羰基铬处理，把起始原料 3 - 乙酰氧基 - 胆甾 - 5 - 烯 I（参见合成中的实施例 1）氧化成相应的 5 - 烯 - 7 - 酮 II。在 0 - 23 °C 通过格利雅反应，使用如烷基镁氯化物，在如无水 THF 中，这里可以导入 C₁ - C₄ 烷基，指定的 Alk 如甲基，生成 7 - 烷基 - 7 - 羟基加合物 III，然后在甲苯溶液中回流，用异丙醇铝和环己酮（奥盆诺尔氧化条件 Oppenauer Oxidation Conditions）氧化 III，生成 7 - 烷基 - 4, 6 - 二烯 - 3 - 酮 IV，然后在 - 78 °C 用锂、液氨、THF 和甲苯通过如金属氨合物还原 IV，用二溴乙烷和氯化铵骤冷该反应，选择性得到 7 - β - 烷基 - 5 - 烯 - 3 - 酮 V，在下一个步骤中，在如 THF 回流下，通过用 DBU（1, 8 - 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 - 7 - 烯）把 Δ - 5 - 双键异构化成 4 - 烯，生成 7 - β - 烷基 - 4 - 烯 - 3 - 酮 VI。下面在 80 °C 于叔丁醇中，用如高锰酸钾，高碘酸钠处理使 A 环开环，生成相应开环酸 VII，在 180 °C 于乙二醇中，用合适胺如甲胺盐酸化物和乙酸钠处理开环酸，得如 4 - 甲基 - 4 - 氮杂 - 胆甾 - 5 - 烯 - 3 - 酮 VIII。在氢气氛中用如 PtO₂ 催化剂，把 VIII 依次进行选择还原以除去 5 - 位双键，生成 5 α - 氢化合物 IX。在乙酸中，开环酸 VII 可以用乙酸铵类似处理，生成相应的 N - H 化合物 X，然后在催化加氢中，用类似的 PtO₂ 处理 X，生成相应的 5 α - 4 N - H 化合物 XI。类似地，开环酸的环 A 密封使用羟胺或肼，将得到相应 Δ - 5 - 4 N - X 化合物，其中

$-X$ 是 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。饱和的 $4-N-$ 化合物阴离子（产生于用 NaH 处理的 NH 前体）与甲亚磺酸氯反应，可以生成相应 $4-N-X$ 化合物，其中 $-X$ 是 $-SCH_3$ 。因此式中 R 也可以是 OH ， $-OH$ ， $-NH_2$ 或 SCH_3 ，

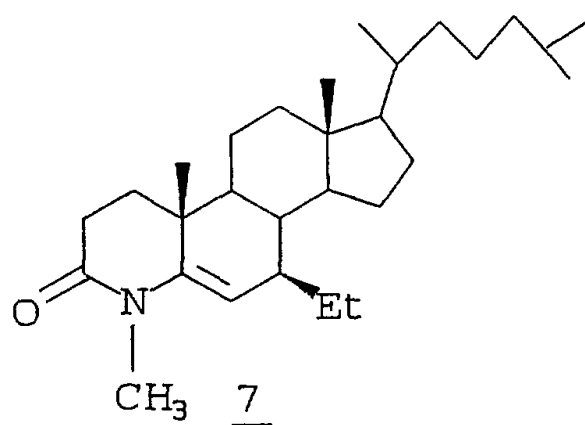
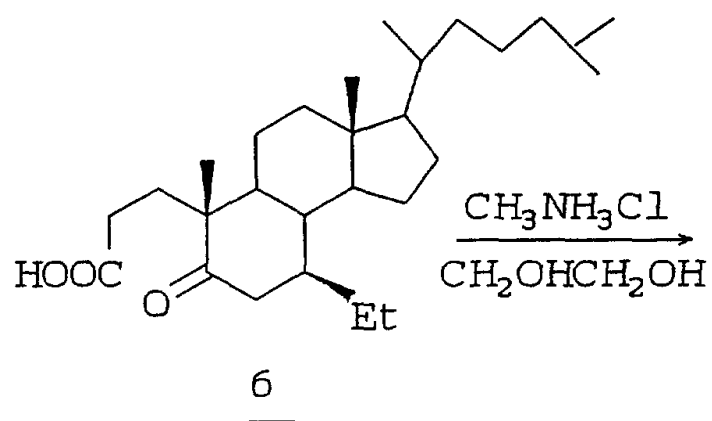
流程图 A



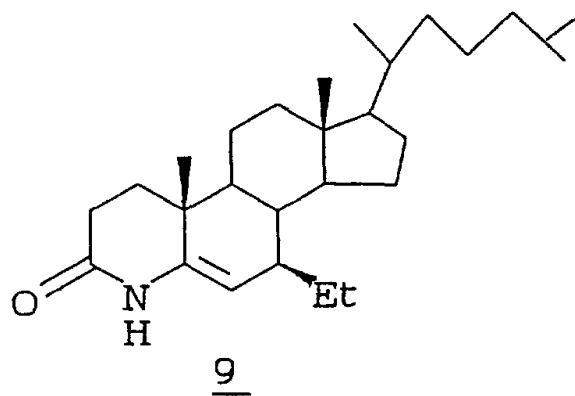
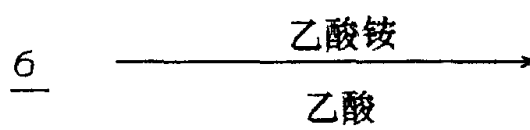
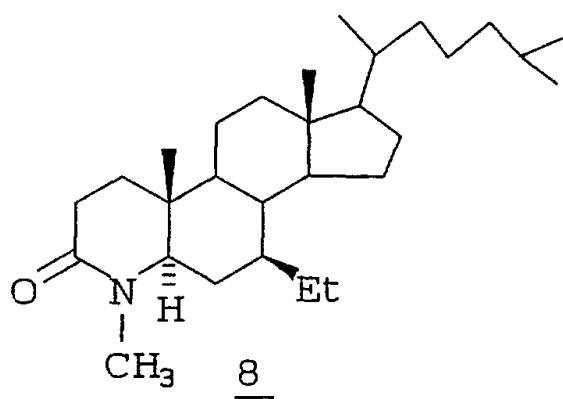
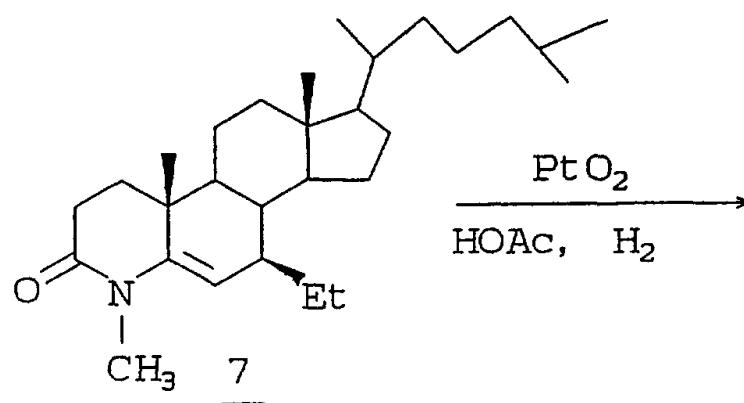
流程图A (续)



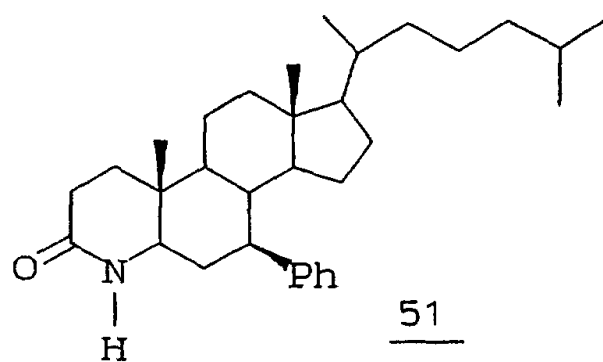
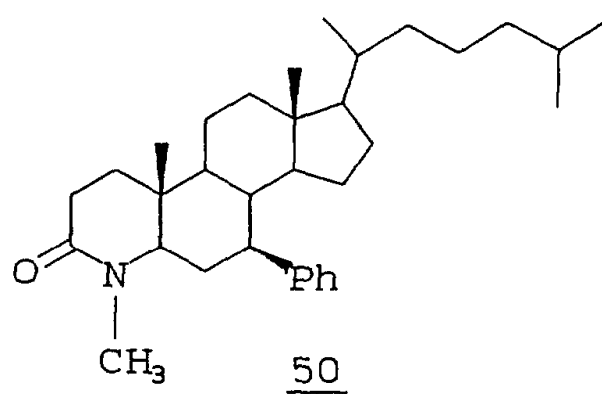
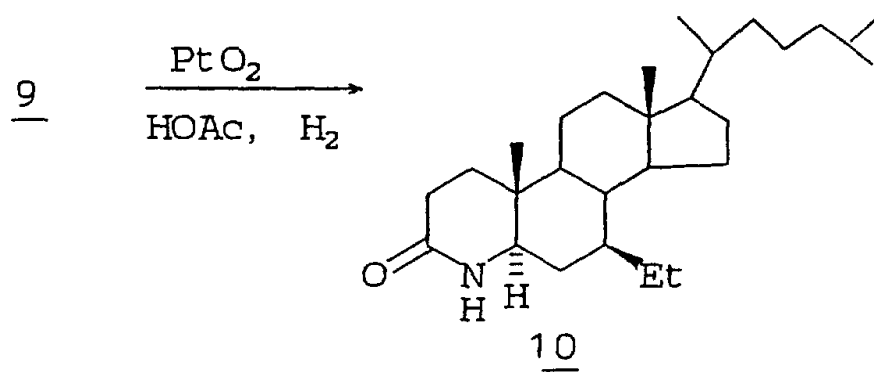
流程图A (续)



流程图 B



流程图B (续)



7- β -乙基-胆甾烷类似物

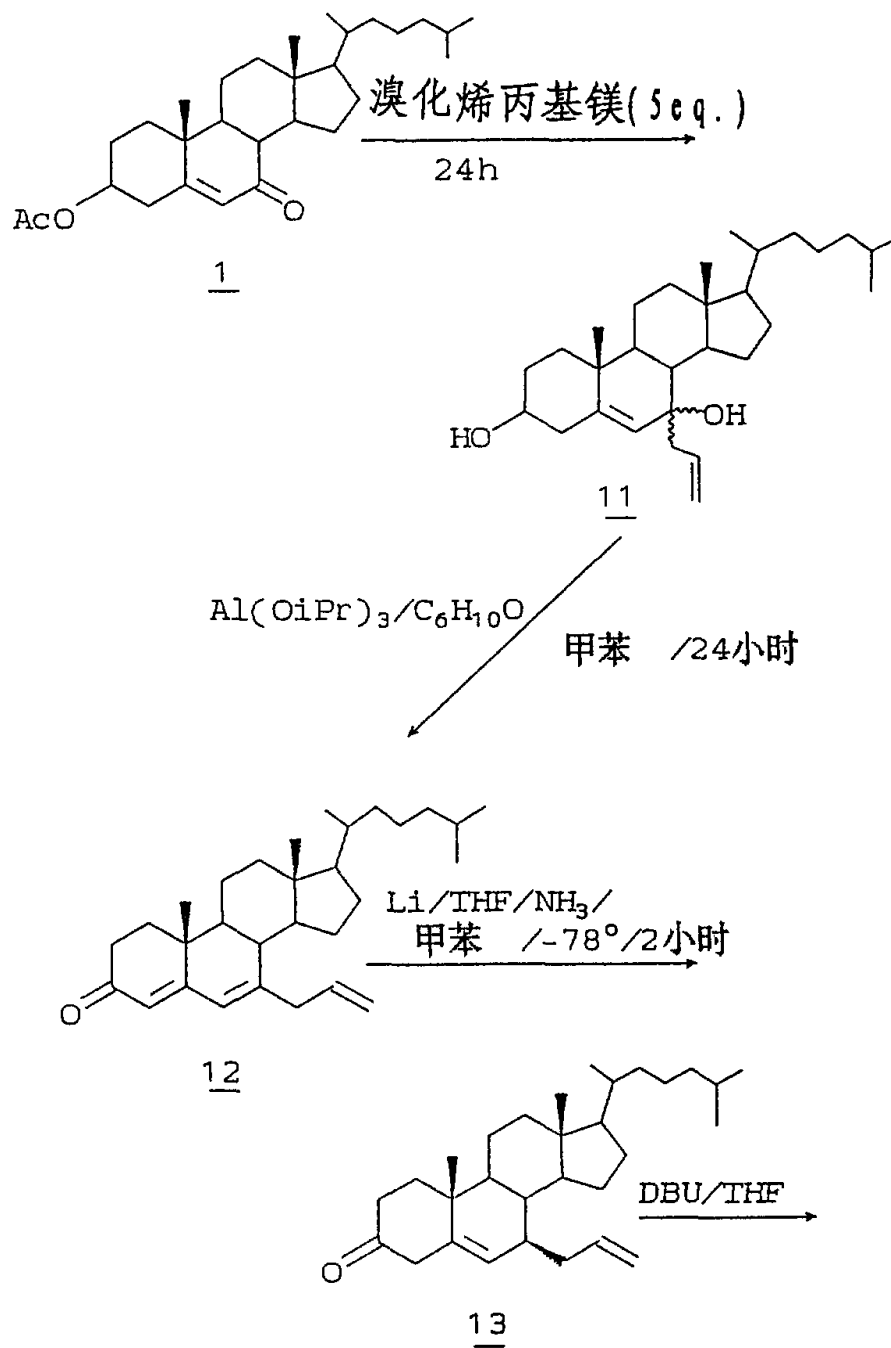
通过总流程图所叙述的同样类似方法，如流程图 C 和 D 中 说明把 7-乙基取代基导入到胆甾烷系中。

起始原料胆甾醇乙酸酯 C A 从市场上易得到 (Aldrich)。这个化合物用类似的六烷基铬 / 叔丁基过氧化氢 / 乙腈氧化方法处理 (由 A. J. Pearson 叙述在 JCS Perkin Trans. 1985, P 267)，得 3-乙酰氧基-胆甾-5-烯-7-酮 1，然后该化合物与烷基格利雅试剂如氯化乙基镁反应，生成加合物 2，产物 2 在 Oppenauer 条件下氧化，得二烯酮 3，再经过金属-氨还原，得 1 β -乙基-5-烯-3-酮 4。用 DBU 异构化 4，得 4-烯-3-酮 5，然后氧化 5 打开环 A，得开环酸 6，该 6 可以用胺，如甲胺，处理，得闭环 A 的 4-甲基-4-氮杂化合物 7。7 依次可以催化加氢，得 7-乙基-5- α -4-甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮 8。

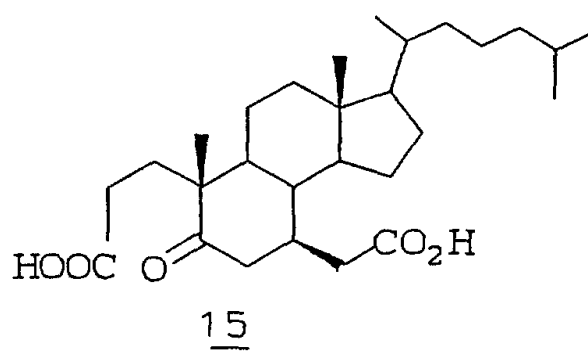
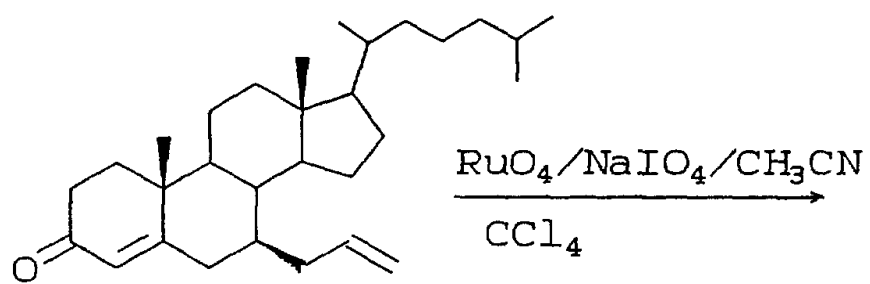
类似地，通过开环酸 6 与乙酸铵 / 乙酸处理，生成相应 4-NH 类似物 9，然后再催化加氢，得 7- β -乙基-5 α -4-氮杂-胆甾烷-3-酮 10。

用下面相同方法，但用氯化苯基镁 格利雅试剂，生成相应化合物 50 和 51。

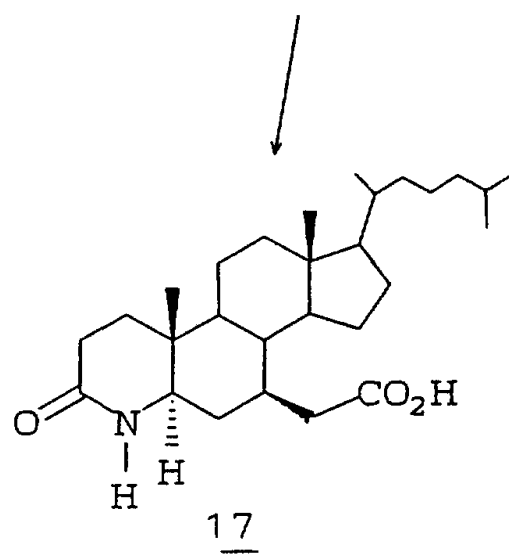
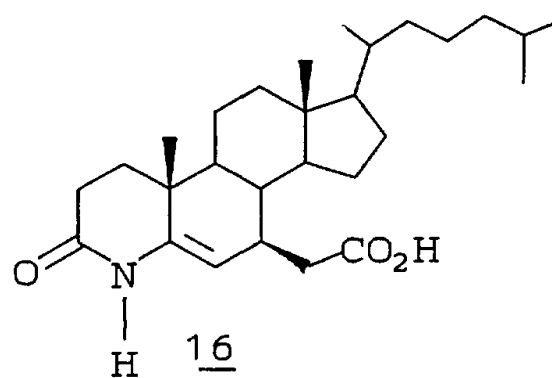
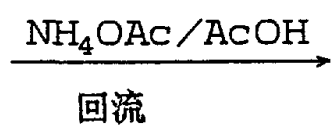
流程图 C



流程图C(续)



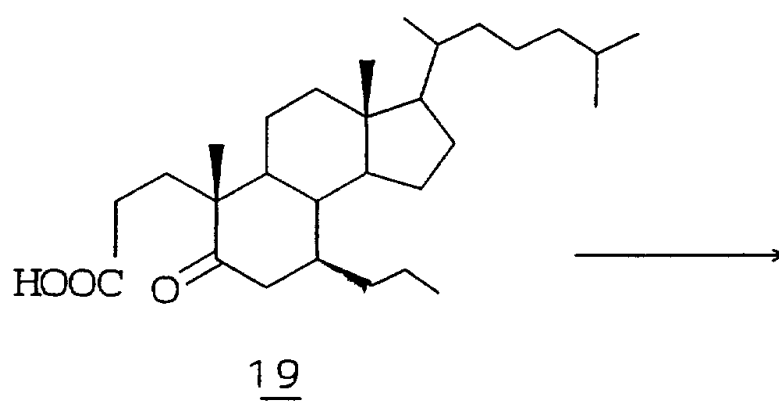
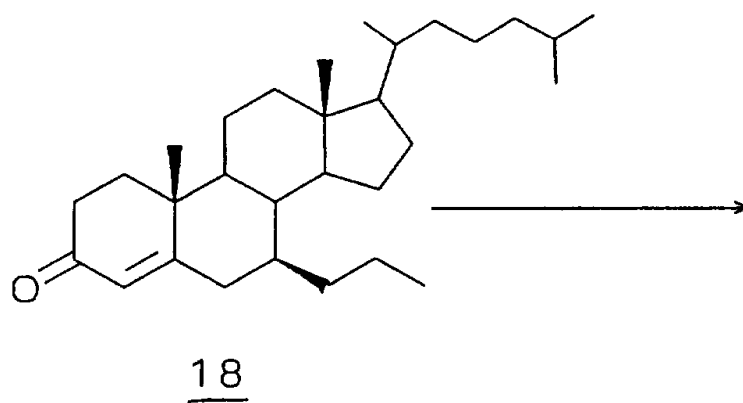
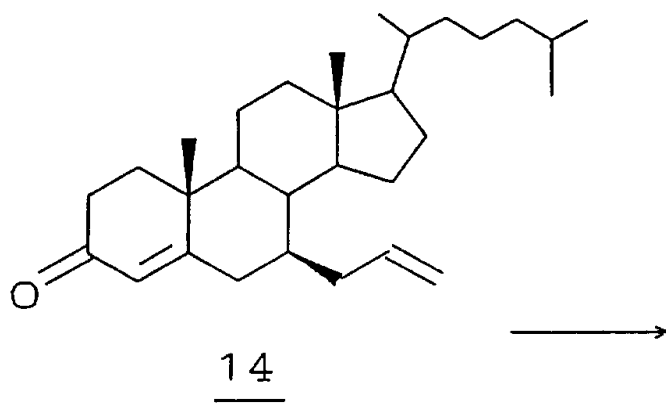
流程图C (续)



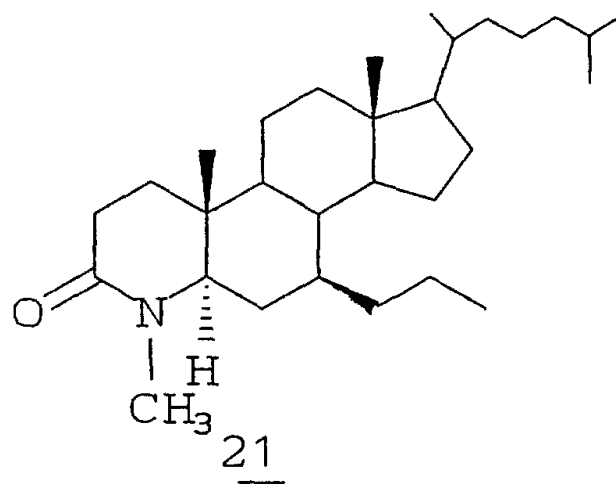
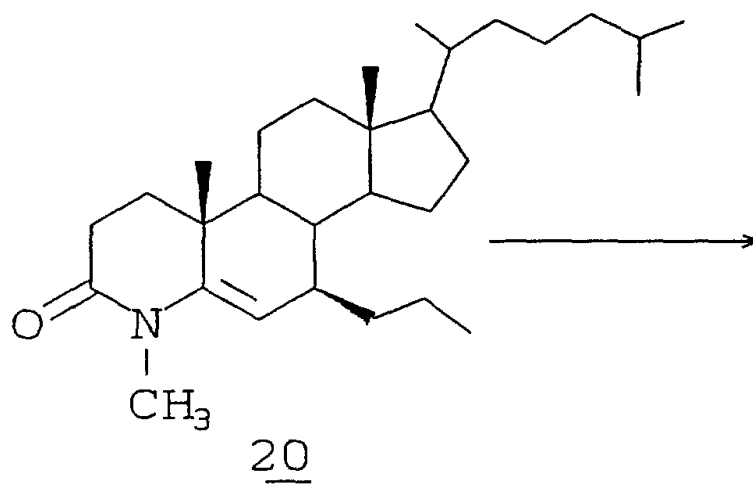
7-羧甲基-胆甾烷系

通过相应的 7-烯丙基生成 7-羧基取代基。在流程图 C 中可以知道：把 7-氧代-胆甾醇乙酸酯 1 与烯丙基格利雅试剂反应，生成加合物 11，然后用 oppenauer 条件氧化，生成二烯酮 12。金属-氨还原得 5-烯类似物 13，接着用 DBU-催化双键异构化，生成 14。将 14 依次于关键步骤中氧化，生成 7-羧甲基开环酸 15。用胺，如氨处理，生成 4-氮杂衍生物 16，然后还原 16，生成胆甾烷 17。用甲胺代替氨，可以得相应 4-甲基类似物 16 和 17。

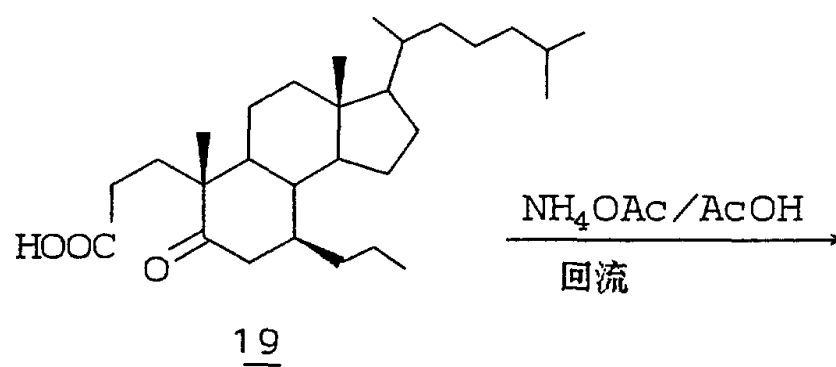
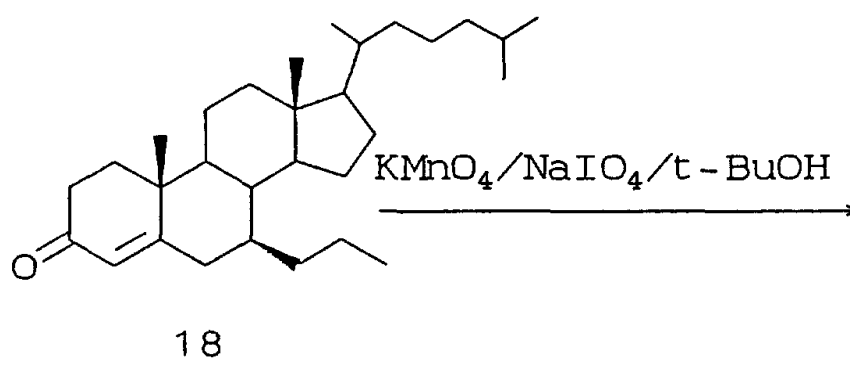
流程图D



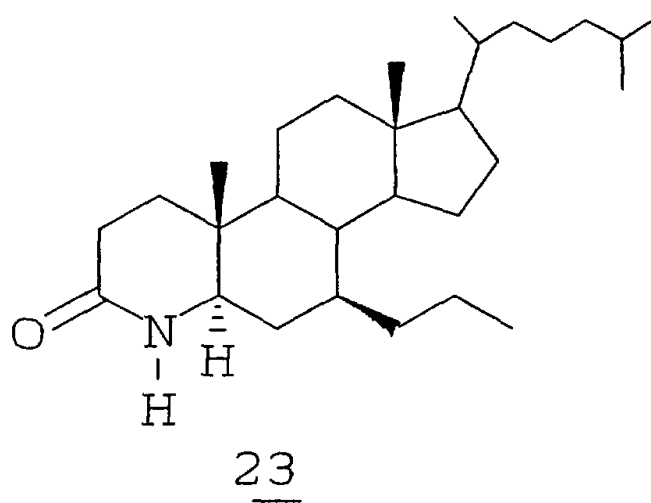
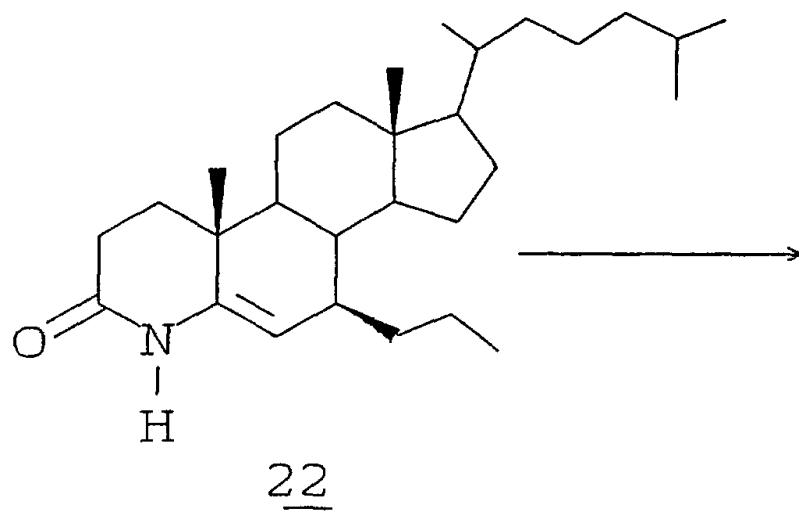
流程图D (续)



流程图 E



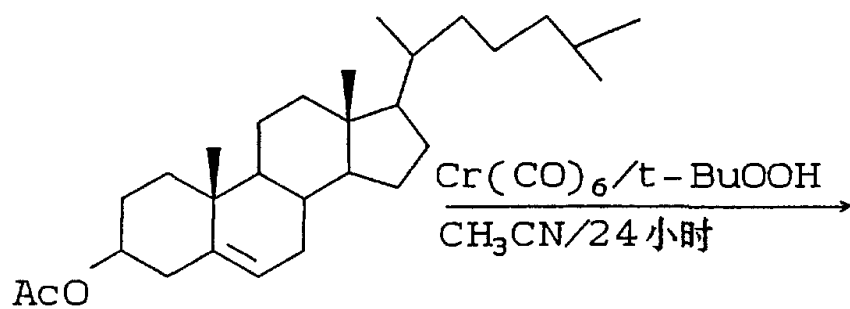
流程图 E (续)



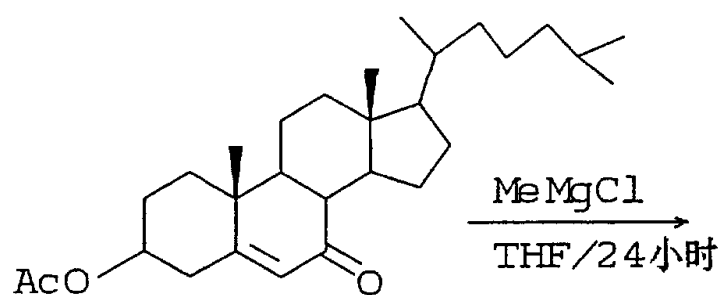
7-丙基-胆甾烷系

7-丙基类似物的制备，开始用7-烯丙基-4-烯-3-酮 1_4，用Wilkinson¹¹ 催化剂加氢还原，生成丙基衍生物 1_8，氧化得开环酸 1_9，然后与胺，如甲胺，缩合，生成4-甲基类似物 2_0，再还原 2_0为 胆甾烷 2_1，在流程图E中所述的用氨相应的处理导致相应的未取代4-氮杂 2_2和胆甾烷 2_3类似物

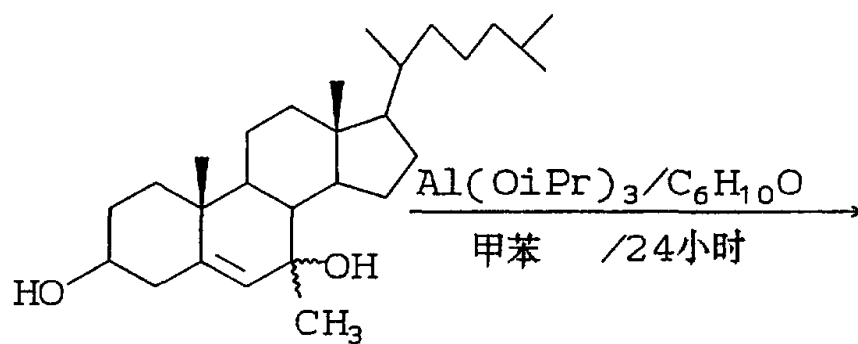
流程图 F



CA

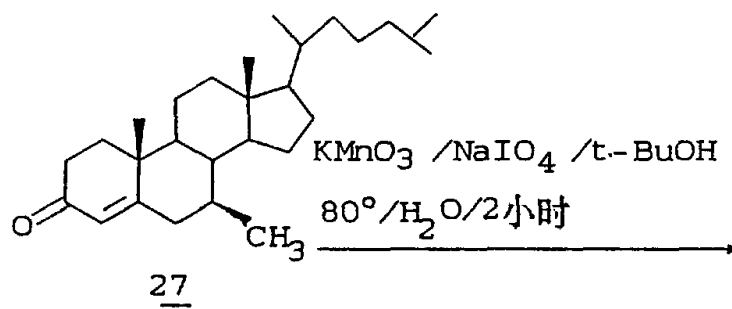
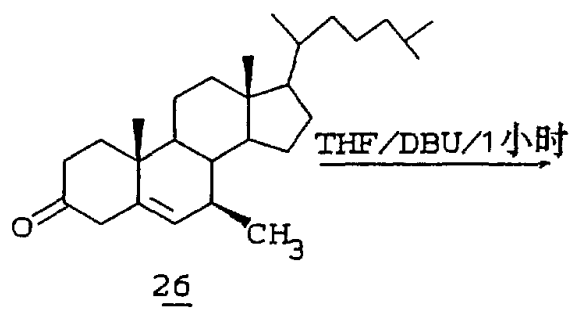
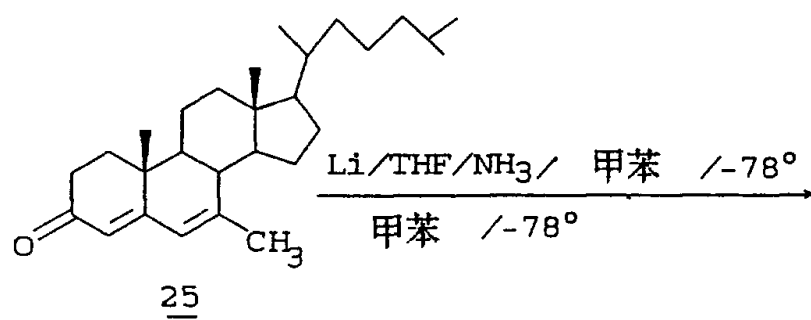


1

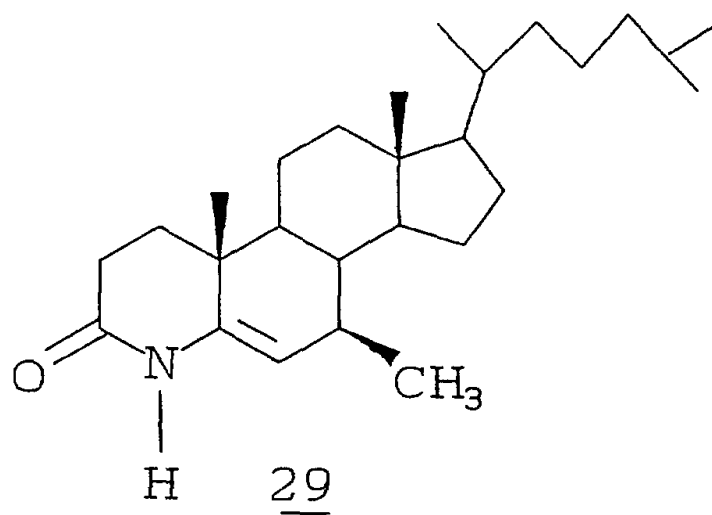
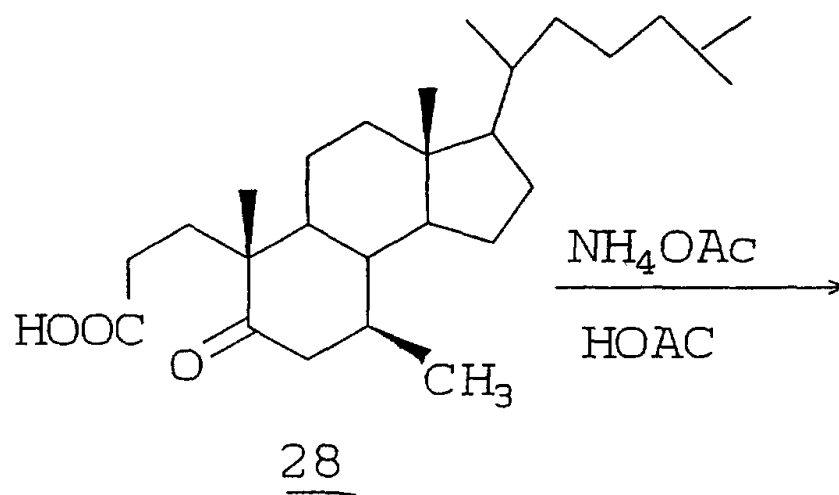


24

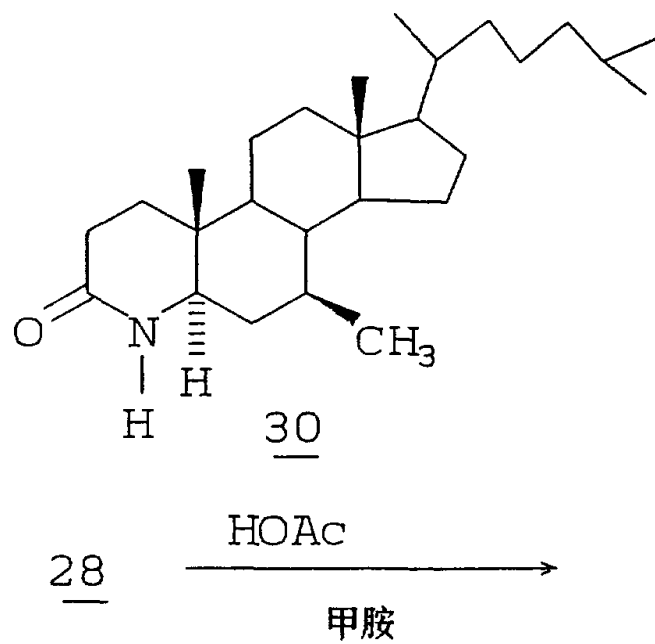
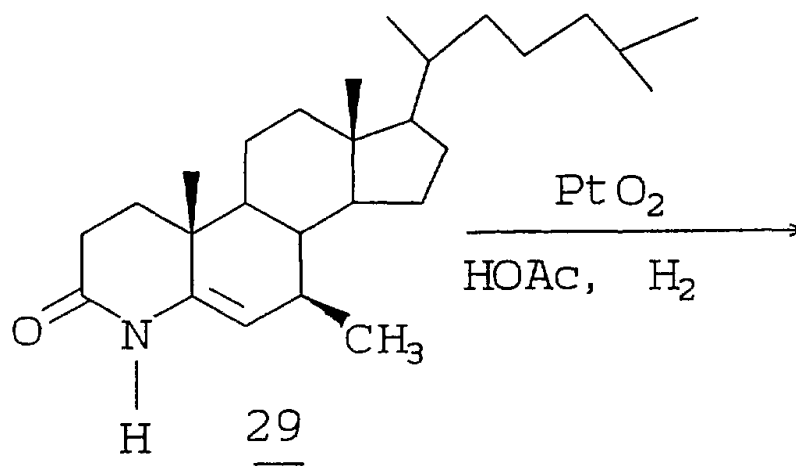
流程图 F (续)



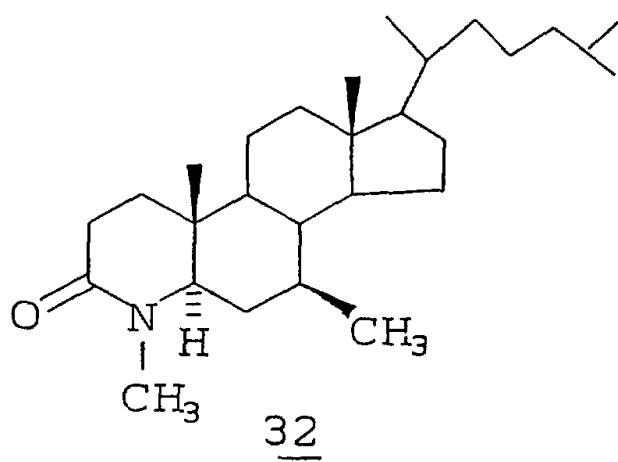
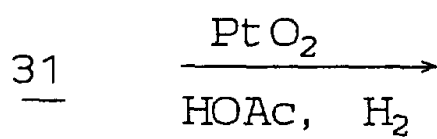
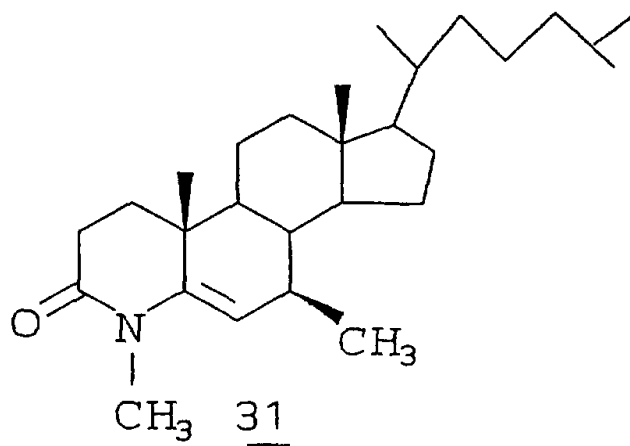
流程图F (续)



流程图 G



流程图G (续)

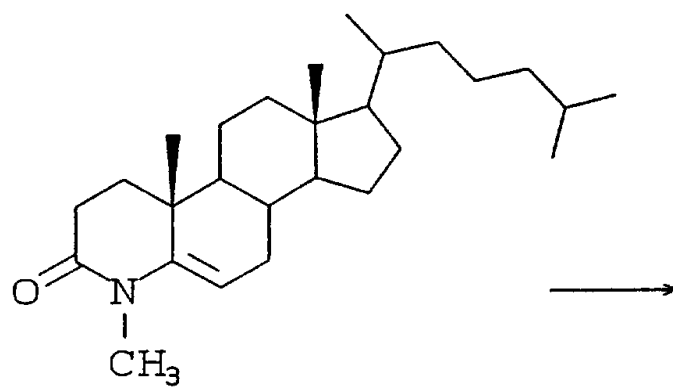


7 - β - 甲基胆甾烷系

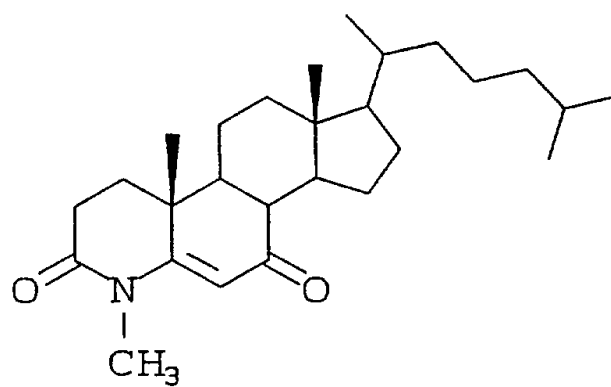
用流程图 A 和 B 制备乙基衍生物所述的类似相同路线，制备 7 - β - 甲基胆甾烷系。

用甲基格利雅试剂，生成加合物24，接着用 oppenauer 氧化，生成 25，用金属 - 氨还原，生成26，双键异构化生成 27，开环酸氧化生成 28，用铵盐处理生成 29，还原生成 30，用甲胺进行相应处理，生成相应 4 - 甲基 - 4 - 氮杂化合物 31，还原 31 生成 32。

流程图 H

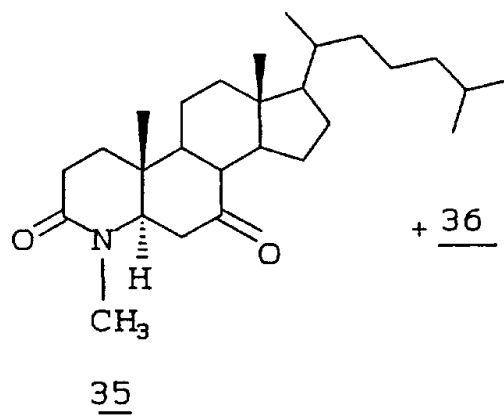
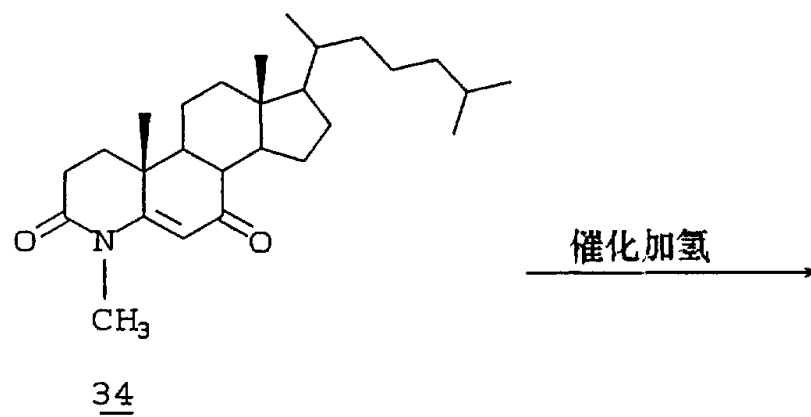


33

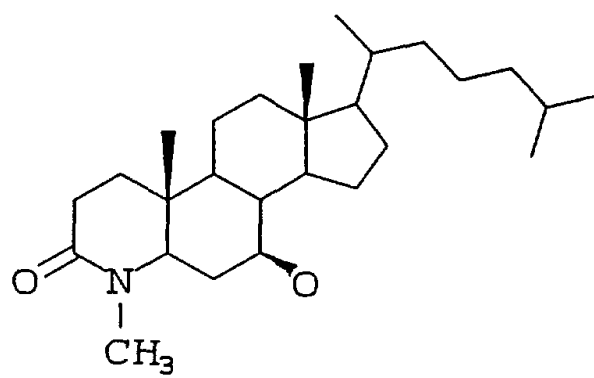


34

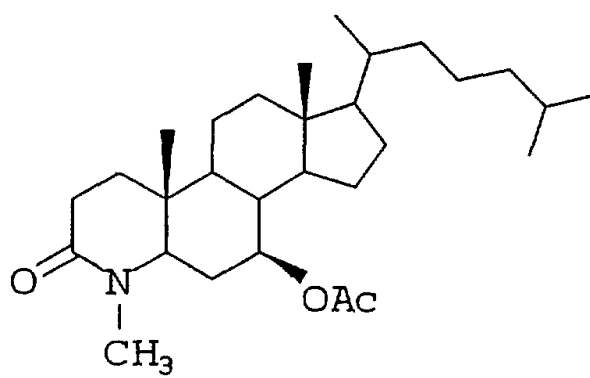
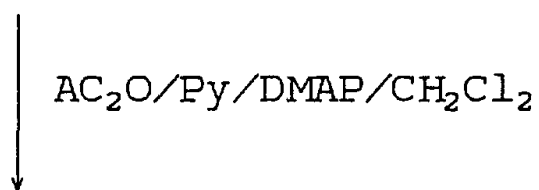
流程图H (续)



流程图 I



36

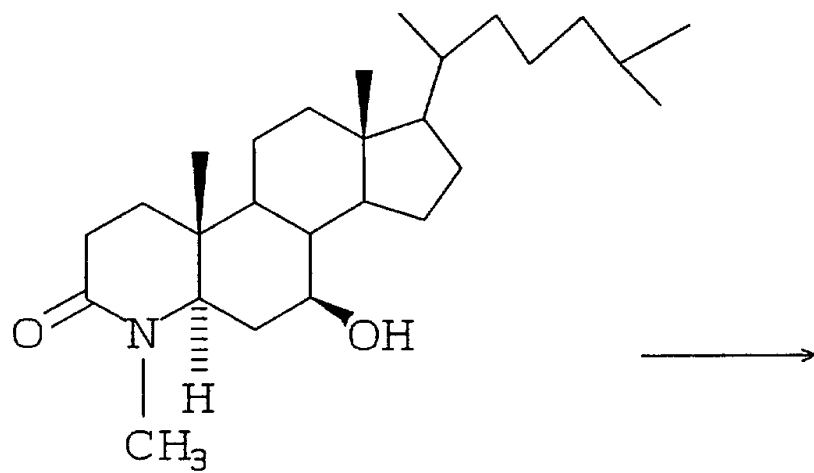


37

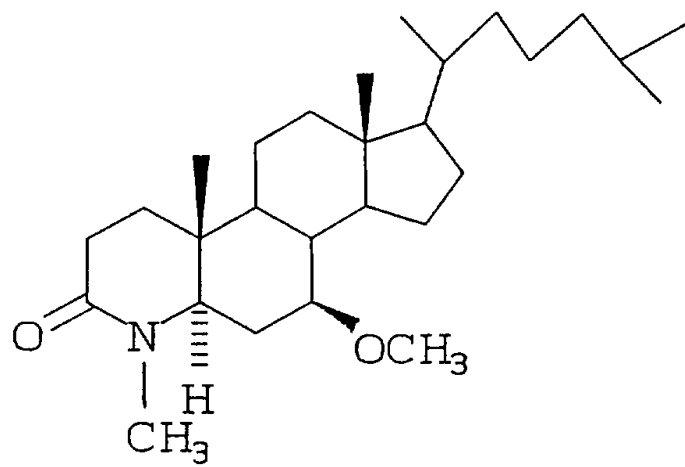
7- β -乙酰氧基胆甾烷系

7- β -乙酰氧基系的制备，通过 1 所述的六羰基铬，或通过实施例中所述的吡啶-重铬酸盐/叔丁基过氧化氢氧化化的方法，将起始原料 3_3 氧化成 5-烯-7-酮 3_4 进行的。接着贵金属，如铂、钌，催化还原 3_4，得两种产品，被还原的 7-氧代化合物 3_5 和 7- β 羟基化合物 3_6，用乙酸酐酰化 3_6，得 7- β 乙酰氧基化合物 3_7。

流程图 J

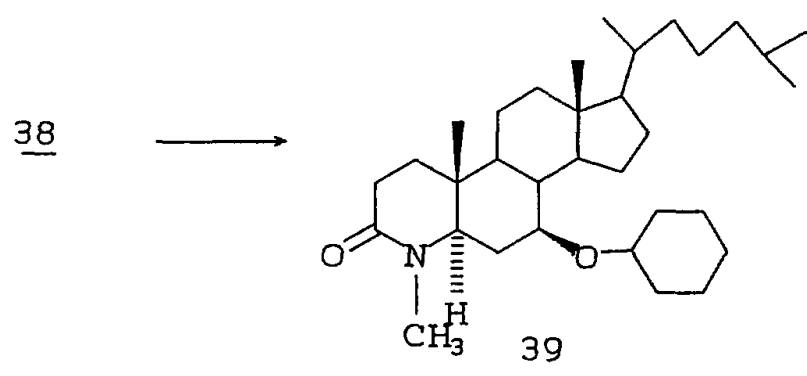
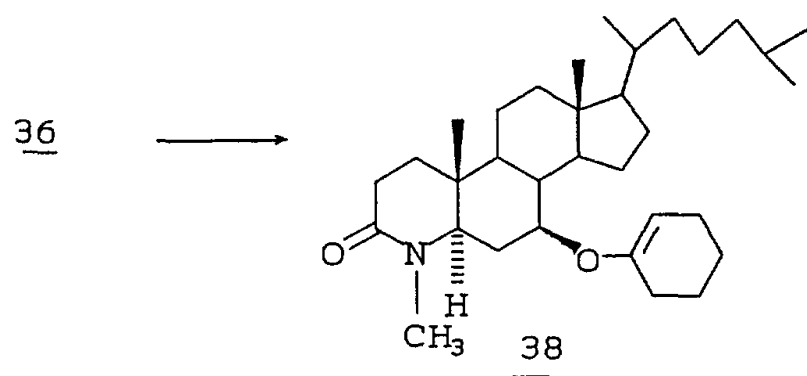


36



37

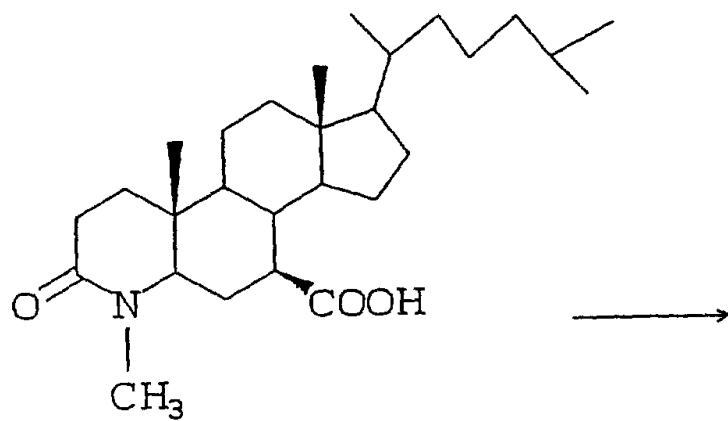
流程图 J (续)



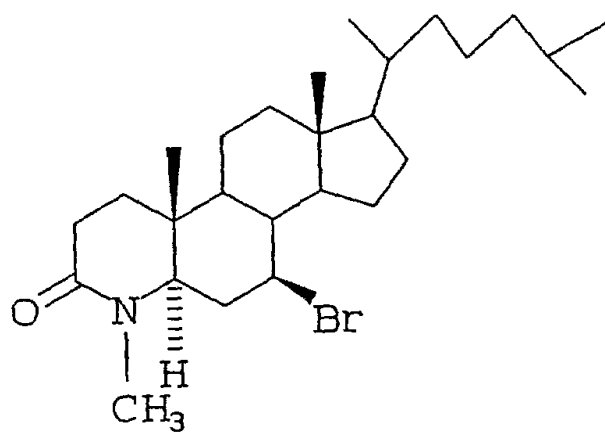
在胆甾烷系中的 7- β 醚的制备，是从 7- β -醇（7- β 羟基衍生物）而来，如流程图 J 所示：4-N-甲基-7- β 醇 3 6 可以与如甲基碘和氢化钠于如二甲基甲酰胺中反应，生成相应甲基醚 3 7。另一个 C₁ - C₄ 醚可以相同方法制得。

按照 R. Gardi 等所述类似甾族化合物方法，Steroids, 1972, Vol 19, pp 639-647, 可以制得 C₃ - C₆ 环烷基醚。例如，3 6 与 1,1-二甲氧基-环己烷反应，生成烯醇醚 3 8，然后通过钨催化加氢，将 3 8 还原成相应饱和化合物。

流程图K

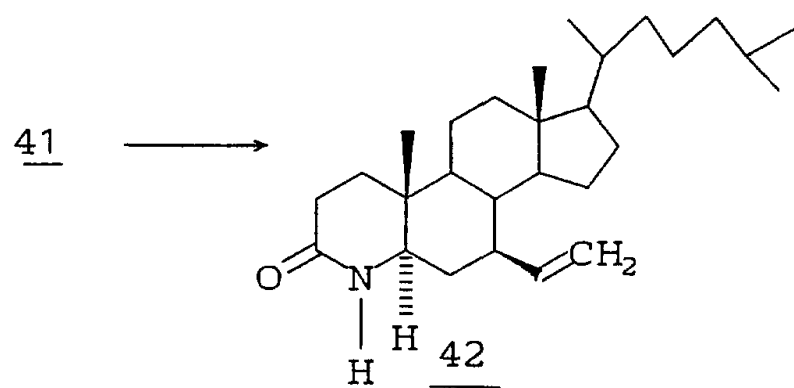
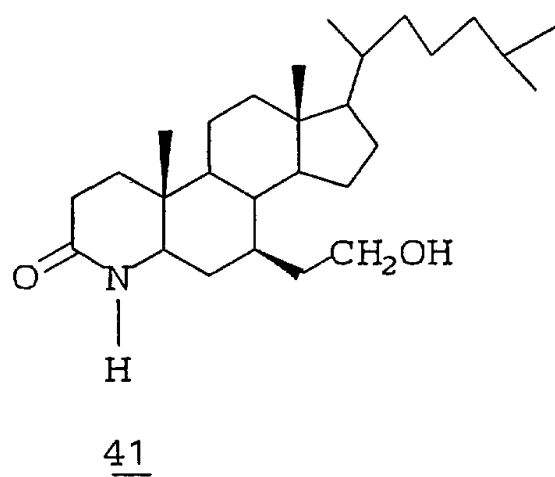
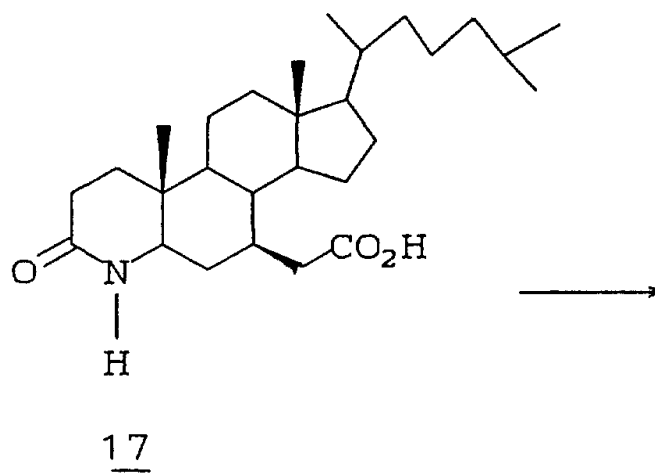


45

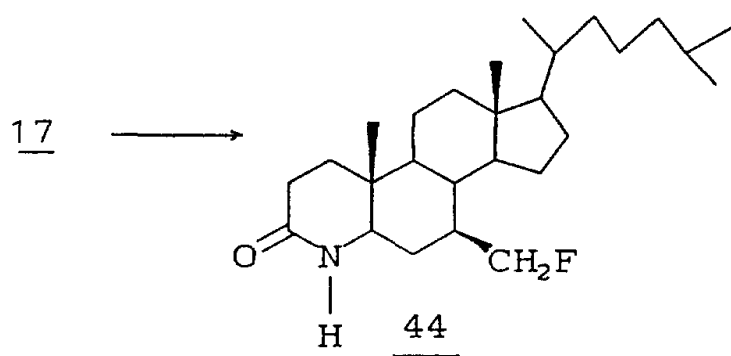
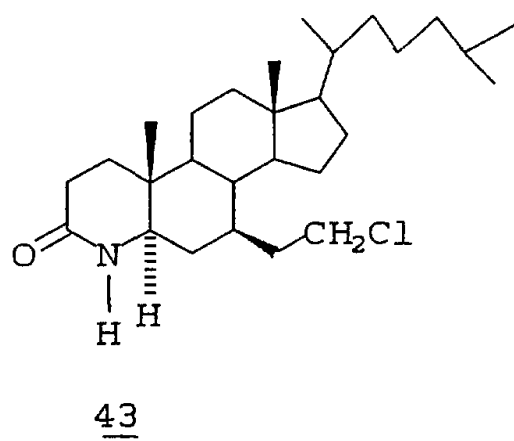
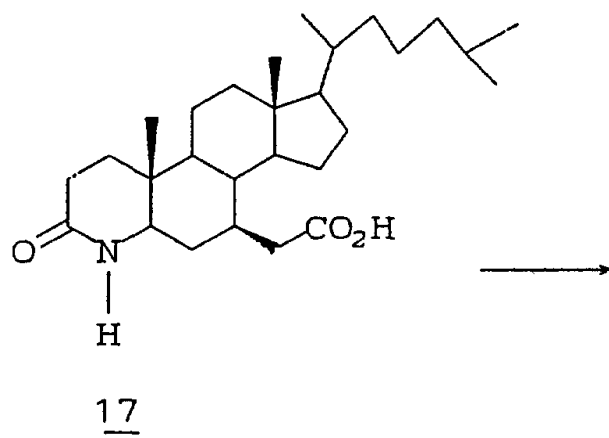


40

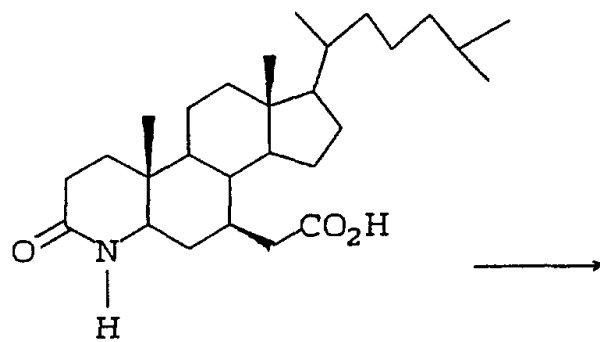
流程图K (续)



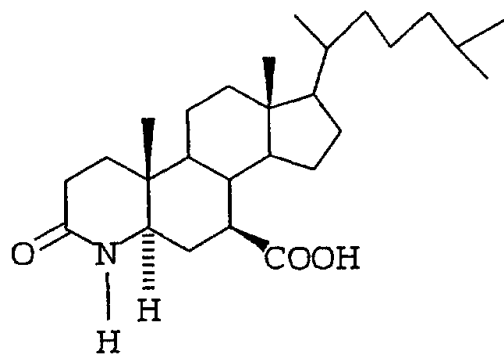
流程图 L



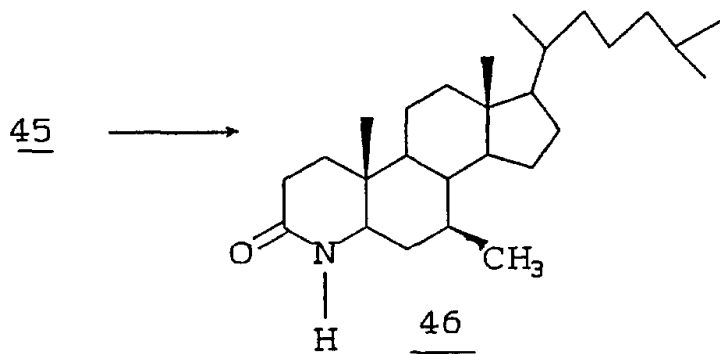
流程图M



17



45



7-卤代烷基系的制备，是通过流程图K所述的方法进行的。

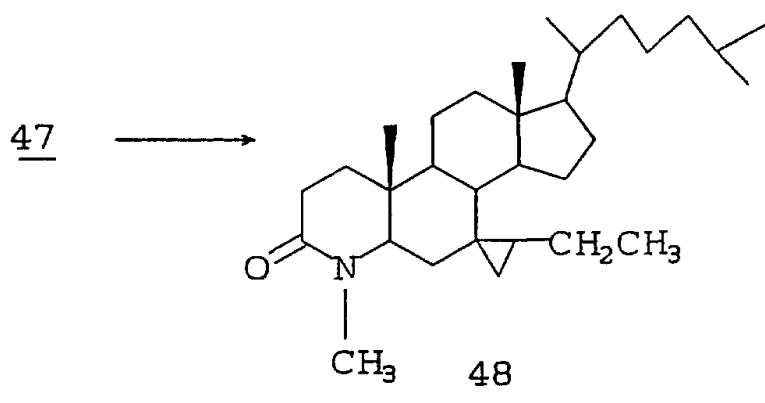
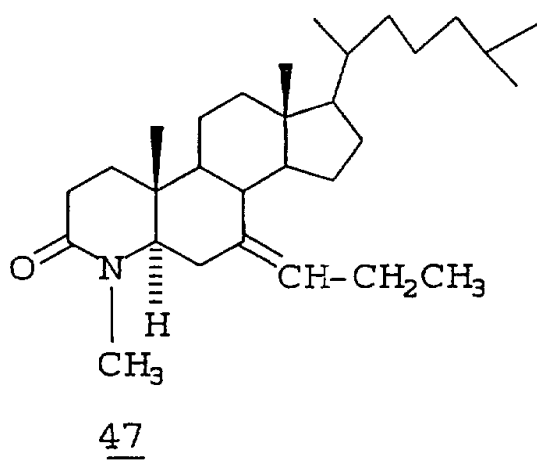
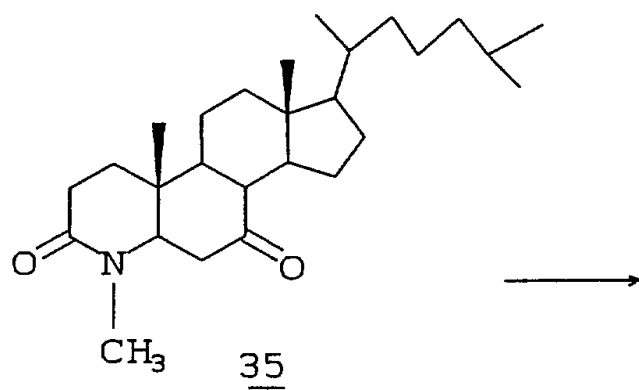
在Hunsdiecker反应条件即汞金属盐的溴化下，对起始原料7-β-羧基4 5进行处理，得7-溴衍生物4 0。氯和碘衍生物基本上可以用同样方法进行。

卤代乙基化合物的制备，可以通过起始原料7-羧甲基类似物1 7与还原剂，如甲硼烷，反应，生成伯醇4 1。依次将4 1与三苯膦和四溴化碳反应，生成溴乙基衍生物4 2。

卤代甲基衍生物制备，开始用羧甲基衍生物1 7，在氧化脱羧作用/卤化条件下，用氯化物、溴化物或碘化物盐，将1 7用四乙酸铅处理，得如7-氯甲基类似物4 3。羧甲基化合物1 7用氟化剂(Xe F_2)处理，得7-氟甲基类似物4 4。

7-三氟甲基衍生物制备是由7-羧基衍生物4 5而来，通过常规Dast卤化条件用 SF_4 ，生成7-三氟甲基类似物4 6。

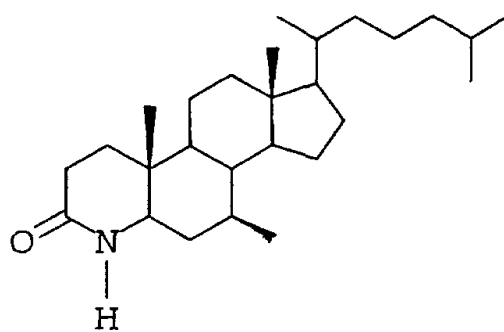
流程图 N



流程图 N 7 - 亚甲基系。可以知道：Wittig反应，用如
 $\text{p h}_3 \text{ p CH (CH}_2\text{CH}_3\text{)}$ 于 7 - 氧化合物 3 5 上进行，生成
 7 - (乙基) 亚甲基化合物 4 7。

接着将 4 7 用环丙基形成试剂、 CH_2I_2 和锌处理，生成乙基
 环丙基螺化合物 4 8，为立体异构体混合物。

Fl流程图C



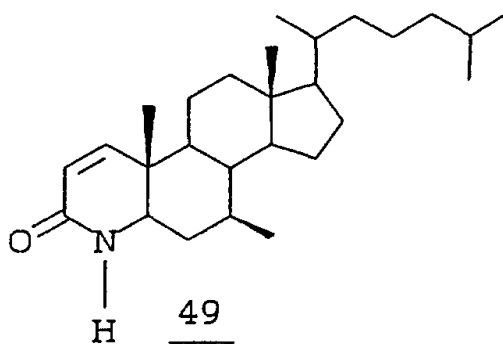
30

(1) DDQ/BSTFA/CH₃SO₃H

甲苯 /23°/2小时

(2) 乙酰乙酸甲酯

23°/1小时 回流 /24小时



49

流程图O说明1-烯-7-取代类似物的合成。例如，在室温将化合物30与DDQ、BSTFA（双-三甲基甲硅烷基三氟乙酰胺）和三氟甲基磺酸于甲苯中搅拌24小时，加入乙酰乙酸甲酯，将混合物回流24小时，用制备薄层色谱于硅胶上纯化，用3：1氯仿/丙酮作洗脱液，得49。

相应地，本发明特别关于提供一种方法，通过口服、肠胃外或局部施用本发明新化合物，用以治疗雄激素脱发、普通粉刺、皮脂溢（性皮炎）、妇女多毛症及良性前列腺增生前列腺炎的雄激素过多症、预防和/或治疗前列腺癌。

本发明因此也关于提供一种适合局部、口服和肠胃外的药物制剂用于本发明的治疗的新方法中。

含有本发明化合物作活性成分用于治疗如良性前列腺肥大，前列腺炎和前列腺癌和其它雄激素过多症状的组合物，可以各种各样治疗剂量形式施药，以常规的载体作系统施用，如通过以片、胶囊、溶液或悬浮液形式的口服或注射服用。此产品的每日剂量可以在很宽的范围内变化，每个成年人每天从0.5到1000mg。该组合物最好提供有标记的片剂，含0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0和50.0mg活性成分，以对需要治疗的病人提供症状调节剂量。通常提供药物有效量的剂量水平从约0.002mg到大约50mg/体重公斤/日。优选范围是从约0.01mg到7mg/体重公斤/日。这些剂量大大低于该产品的毒性剂量。含本发明产品胶囊的制备，是通过本发明活性化合物与乳糖和硬脂酸镁、硬脂酸钙、淀粉、滑石或其它载体混合，并且把混合物装入胶囊中而得。片剂制备通过活性成分与常规片剂成分如磷酸钙、乳糖、玉米淀粉或硬脂酸

镁混合而得。液体形式在合适有味的悬浮剂或分散剂如合成和天然树脂，比如黄耆胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等中形成，也可以使用其它分散剂包括甘油等。对于肠胃外的施药，要用无菌的悬浮剂和溶液。当要静脉内施药时，通常可以使用含合适防腐剂的等渗制剂。

为了治疗雄激素脱发、普通粉刺、皮脂溢（性皮炎）、妇女多毛症，本发明化合物可以在药物组合物中施用，该药物组合物是活性化合物与药学上可接受的载体相结合，适用于局部施用。也可用于口服和肠胃外施用。这些局部药学组合物可以是适用于皮肤的乳膏、软膏、凝胶或烟雾剂制剂形式。含本发明化合物的这些局部药学组合物通常包括约 0.1% 到 15%，优选约 5% 活性化合物，与约 95% 载体混合。

下面实施例说明本发明有代表性的实例，并不应该为对本发明范围或思想的限定。

引用的 R_f 值是在标准薄层色谱硅胶板上进行的。所用洗脱溶剂系统在 R_f 值后面的括号里标出。

质谱值列出为 F A B，即快速原子轰击，质谱值报导为 (M + 1) 分子离子峰，是分子量加一个原子质子单位。电子冲击 (E I) 质谱值报导为分子离子峰，在括号内标出，或者是 (M) 或者是 (M + 2)、分子量，MW 或 MW 加两个原子单位。

核磁共振数据在 400 MHz 于 CDCl₃ 取得，并且在每个实施例的结尾，列出每个化合物的特定质子值。偶合常数 J 以 Hertz (Hz) 列出。

实施例 1

合成 7-氧代-胆甾醇-3-乙酸酯 (1)

胆甾醇乙酸酯 (CA) 在现有技术中为已知化合物, 通过Pearson, 上述在JCS Perkins 文献所述的类似方法, 氧化该化合物, 生成已知的7-氧衍生物 1。

实施例 2

合成 7-乙基-7-羟基-胆甾醇 (2)

在 0 °C, 向实施例 1 的 1 化合物 5.0 g (11.32 mmol) 的无水四氢呋喃溶液中, 在 5-10 分钟内滴入 56.6 ml 溴化乙基镁 (1 M)。室温搅拌反应混合物 24 小时, 然后倾入氯化铵饱和水溶液中。真空除去 THF 溶剂, 用乙酸乙酯提取水相, 有机层用盐水洗涤、干燥, 浓缩, 得黄白色泡状物, R_f 值是 0.2 (30% EtOAc/己烷)。质子 NMR 证明标题化合物 2 的给定的结构, 标题化合物 2 不必纯化用于下一步骤。

实施例 3

合成 7-乙基-胆甾-4, 6-二烯-3-酮 (3)

将上述格利雅产品 2, 5.13 g (11.9 mmol) 溶于 50 ml 甲苯和环己酮中, 真空蒸馏约 40 ml 溶剂。向该溶液中, 加入 7.2 g 异丙醇铝, 反应混合物回流过夜 15 小时。冷却混合物, 用乙酸乙酯稀释, 用酒石酸钠钾、盐水洗涤, 真空下浓缩有机相, 蒸出残留物蒸汽, 残留物用乙酸乙酯提取, 乙酸乙酯层用盐水洗涤, 干燥, 用硅胶色谱柱纯化, 用 5% EtOAc/己烷洗脱, 得标题化合物 3。R_f = 0.58 (20% EtOAc/己烷)。质谱 412 (M + 1) (FAB), 计算值: 411.9。

实施例 4

合成 7 β -乙基-胆甾-5-烯-3-酮 (4)

将 449 mg 金属锂，以小块加到从实施例 3 所得的 3.1 g 的 3 在 46 ml 氨，10 ml THF，10 ml 甲苯中的溶液。在 -78℃ 搅拌兰色溶液 2 小时后，加入 1,2-二溴乙烷的 2 ml THF 溶液。在 -78℃ 搅拌溶液 10 分钟后，加入 2.1 g 氯化铵，搅拌混合物 10 分钟。氮气流下蒸发除去过量氨，用盐水稀释过量反应混合物，用乙酸乙酯提取，有机层用盐水洗涤，干燥，浓缩得粗褐色粘稠液体 4，以此用于实施例 5。Rf = 0.70 (20% EtOAc / 己烷)，质谱 412 (EI)；计算值 MW 412.70。

实施例 5

合成 7β-乙基-胆甾-4-烯-3-酮 (5)

在氮气下，将 1.1 ml DBU (1,8-二氮杂环 [5.4.0] 十一碳-7-烯) 搅拌下加入由实施例 4 所得 3.1 g 4 的 30 ml THF 溶液中。将该混合物回流 1.5 小时，冷却，用 NH₄Cl 稀释。真空除去 THF 溶剂，残留物用乙酸乙酯提取。用水、盐水洗有机层，干燥，减压浓缩，得粗粘稠油状物，用硅胶色谱法纯化标题化合物 5，用 10% EtOAc / 己烷作洗脱液，质谱 412 (EI)，计算值 MW 412.70，Rf = 0.6 (20% EtOAc / 己烷)。

实施例 6

合成 7-乙基-17β-(6-甲基-2-庚基)-5-氧代-A-降-3,5-开环雄甾烷-3-酸 (6)

在 80℃，向 1.0 g 5 和 18 ml 叔丁醇溶液中，加入 300 mg 碳酸钠和 1.8 ml 水溶液，接着在 15-20 分钟内滴入 2.74 g 高碘酸钠和 20.3 mg 高锰酸钾混合物的 15 ml 水溶液。在 80℃，将反应混合物加热 2 小时，冷却，过滤，残留物用水洗，真空浓缩过

滤液，用HCl水溶液酸化，用乙酸乙酯提取，有机相用NaHSO₃，盐水洗涤，干燥，浓缩，得粗产品6，质子NMR证明给定结构

快速原子轰击，得m/z分子离子434 (M+2)；计算值：432.69。

实施例 7

合成 7-乙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮
(7)

向500mg6的10ml乙二醇溶液中，加入1.3g乙酸钠和1.0g甲胺盐酸化物，在180℃搅拌反应混合物4小时后，冷却反应混合物，用水稀释，用乙酸乙酯提取，干燥，浓缩，得粗标题化合物7。质子NMR证明给定结构，R_f=0.70 (20%EtOAc/己烷)。质谱m/z离子(FAB)是429 (M+2)。计算值，427.72

元素分析：C₂₉H₄₀NO

计算值：C, 81.44；H, 11.55；N, 3.27

测定值：C, 82.19；H, 10.92；N, 3.11

实施例 8

合成 7-乙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾烷-3-酮

向实施例7所得180mg7的5ml乙酸溶液中，加入54mg二氧化铂，抽空所得混合物，用氢气冲洗。室温氢气下摇动反应物过夜，过滤，用EtOAc洗固体，合并EtOAc层用NaHCO₃，盐水洗涤，干燥，浓缩，得标题化合物8。

用FAB进行质谱分析，得431 (M+2) m/z离子，计算值429.74。

元素分析：C₂₉H₅₁NO

计算值：C，81.06；H，11.96；N，3.26

测定值：C，81.42；H，12.24；N，3.16

实施例 9

合成 7-乙基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮 (9)

将开环酸 6，0.5 g，和乙酸铵 0.5 g 于 3.5 ml 乙酸中回流 3 小时。冷却反应混合物，加入水，用乙酸乙酯提取。有机层于硫酸钠上干燥，浓缩，得残留物，在硅胶柱上用 10% EtOAc / 己烷洗脱，得纯标题化合物 9，mp. 147-149 °C。

质谱 414 (M+1)，计算值：413.69，Rf=0.45
(30% EtOAc / 己烷)

元素分析：C₂₈H₄₉NO，MW 413.69

计算值：C，81.30；H，11.45；N，3.39

测定值：C，81.30；H，11.87；N，3.45

实施例 10

合成 7β-乙基-4-氮杂-5α-胆甾烷-3-酮 (10)

用实施例 8，9 所述的一般类似方法，催化加氢得标题化合物 10。用 50% EtOAc : 己烷洗脱，于硅胶柱上进行色谱纯化，得纯产品，m.p. 169-170 °C。

元素分析：C₂₈H₄₉NO，MW=415.17

计算值：C，80.90；H，11.88；N，3.37

测定值：C，81.02；H，12.57；N，3.47

质谱：416 (M+1)

Rf=0.30 (30% EtOAc / 己烷)

实施例 1 1

合成 7 - 烯丙基 - 3 , 7 - 二羟基 - 胆甾 - 5 - 烯 (1 1)

用类似实施例 2 的一般格利雅方法, 将溴化烯丙基镁与化合物 1 在无水 T H F 中反应, 得标题化合物 1 1。质子 N M R 证明给定的结构。

质谱 . 4 4 1 (M + 1), 计算值 4 4 0 . 7 1 , R f = 0 . 2 5
(3 0 % E t O A c / 己烷)。

实施例 1 2

合成 7 - 烯丙基 - 胆甾 - 4 , 6 - 二烯 - 3 - 酮 (1 2)

用类似实施例 3 的一般 oppenauer 氧化方法, 将化合物 1 1 氧化。得标题化合物 1 2。质子 N M R 证明给定的结构, 质谱 (F A B)
4 2 3 (M + 1), 计算值 4 2 2 . 3 5 。 R f = 0 . 7 8 (3 0 %
E t O A c / 己烷)。

实施例 1 3

合成 7 - 烯丙基 - 胆甾 - 5 - 烯 - 3 - 酮 (1 3)

将化合物 1 2 进行类似于实施例 4 的金属-氨还原条件, 得标题化合物 1 3。

R f = 0 . 5 (5 % E t O A c / 己烷)。

实施例 1 4

合成 7 - 烯丙基 - 胆甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮 (1 4)

用实施例 5 一般 D B U 催化异构化条件的方法, 将化合物 1 3 进行类似处理, 得标题化合物 1 4。

质谱 . 4 2 5 (M + 1) (F A B)。计算值 : 4 2 4 . 3 7

R f = 0 . 4 5 (5 % E t O A c / 己烷)

实施例 1 5

合成 7-丙基-胆甾-4-烯-3-酮 (18)

1.0 g 7-烯丙基-烯酮 14, 5 ml EtOAc 和 50 mg 氯化三苯膦铑 (Wilkinson 催化剂) 搅拌 2 小时 (在氢气下)。将反应产品于 2.5 ml 硅胶柱上过滤, 蒸发至干, 得相当纯的标题产品 18, 由质子 NMR 予以证明。

质谱 427 ($M+1$), 计算值: 426.39, $R_f=0.15$
(5% EtOAc / 己烷)

实施例 1 6

合成 7-丙基-5-氧代-A-降-3, 5-断-胆甾烷酸 (19)

用实施例 6 氧化环 A 开裂的一般方法, 将化合物 18 (7-丙基类似物) 进行类似处理, 得上面标题开环酸 19, 用质子 NMR 证明给定的结构。质谱 447 ($M+1$) (FAB)。计算值: 446.38, $R_f=0.1$ (20% EtOAc / 己烷)。

实施例 1 7

合成 7-丙基-4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮 (20)

用实施例 7 的一般方法, 将化合物 19 用甲胺盐酸化物和乙酸钠在乙二醇中类似处理, 得上面标题液体产品 20。质子 NMR 证明给定的结构。质谱 442 ($M+1$) (FAB)。计算值: 441.74

C, H, N 分析为 C, H, N, O, 0.2 H₂O, MW =

441.74;

计算值: C, 80.91; H, 11.63; N, 3.15

测定值: C, 81.00; H, 12.06; N, 2.93。

$R_f=0.3$ (20% EtOAc / 己烷)。

实施例 1 8

合成 7-丙基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮 (21)

用类似实施例 8 的一般方法, 将化合物 20 于 H O A C 中进行催化加氢, 生成标题液体化合物 21。质子 N M R 证明给定的结构, 质谱 444 (M+1) (F A B) C, H, N 分析为 C, H, N;

计算值: C, 81.19; H, 12.05; N, 3.16;

MW=443.41

测定值: C, 80.78; H, 12.06; N, 3.22。

Rf=0.17 (20% E t O A c / 己烷)。

实施例 1 9

合成 7-丙基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮 (22)

用类似于实施例 9 的一般方法, 将化合物 19 用乙酸铵在乙酸中处理, 得标题化合物 22。用 E t O A c / E t₂ O 重结晶, 得白色结晶固体, m. p. 91-94°C, C, H, N 分析作为 0.25

H₂ O 水合物; 计算值 MW 427.39。

计算值: C, 80.59; H, 11.54; N, 3.24

测定值: C, 80.59; H, 11.69; N, 2.36。

质谱: 428 (M+1)。

实施例 2 0

合成 7-丙基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮 (23)

用类似于实施例 8 所述的一般方法, 将化合物 22 催化加氢, 得标题化合物 23, m. p. 65-68°C, 分析 C, H, N, 作为

0.25 H₂ O 水合物计算

计算值: C, 80.21; H, 11.95; N, 3.23;

测定值：C，80.20；H，12.14；N，3.07；

质子NMR

质谱=430 (M+1) 计算值MW 429.40

Rf=0.12 (20% EtOAc / 己烷)

实施例 2 1

合成 7-甲基-7-羟基-胆甾醇 (24)

用类似于实施例 1 的格利雅方法，胆甾醇乙酸酯-7-酮 1 于标准格利雅条件下与溴化甲基镁反应，得标题化合物 24 固体，NMR 证明给定的结构，质谱分析证明分子量。

实施例 2 2

合成 7-甲基-胆甾-4，6-二烯-3-酮 (25)

用类似于实施例 2 的方法，将上面格利雅产品 24 进行oppenauer氧化条件，得标题化合物，7 β -甲基-胆甾-4，6-二烯-3-酮 25。

实施例 2 3

合成 7 β -甲基-胆甾-5-烯-3-酮 (26)

用类似于实施例4金属-氨还原的方法，将化合物 25 用锂在氨中 / THF / 甲苯中类似地处理，得标题化合物 26。

实施例 2 4

合成 7 β -甲基-胆甾-4-烯-3-酮 (27)

用实施例 5，DBU 于 THF 中的一般异构化方法，将化合物 26 类似进行处理，得标题化合物 27。

实施例 2 5

合成 7-甲基-17 β -(2，6-二甲己基)-5-氧代-A-降

— 3, 5 — 断雄甾烷 — 3 — 酸 (2 8)

用实施例 6 氧化环 A 开裂的一般方法, 将化合物 2 7 类似地处理, 得上面标题开环酸 2 8。质子 N M R 证明给定的结构。

实施例 2 6

合成 7 — 甲基 — 4 — 氮杂 — 胆甾 — 5 — 烯 — 3 — 酮 (2 9)

用实施例 9 的一般方法, 将化合物 2 8 与氯化铵于乙酸中类似地进行处理, 得上面标题产品 2 9。

质谱 m/z 离子 (F B) 是 4 0 0, 2 (M + 1) (M + 2), 计算值, 3 9 9。

实施例 2 7

合成 7 — 甲基 — 4 — 氮杂 — 胆甾烷 — 3 — 酮 (3 0)

用类似于实施例 8 的一般方法, 将化合物 2 9 于 H O A C 中进行催化加氢, 生成标题化合物 3 0, 用 E I 进行质谱分析, 得 m/z 离子 4 0 1, 计算值 4 0 1。

实施例 2 8

合成 7 — 甲基 — 4 — 甲基 — 4 — 氮杂 — 胆甾 — 5 — 烯 — 3 酮 (3 1)

开环酸 2 8, 用类似于实施例 7 的方法处理, 得纯标题化合物 3 1。

质谱 4 1 4 (M + 1) (F A B), 计算值: 4 1 3。

实施例 2 9

合成 7 β — 甲基 — 4 — 甲基 — 4 — 氮杂 — 5 α — 胆甾烷 — 3 — 酮
(3 2)

用类似于实施例 8 所述的方法, 将 3 1 化合物催化加氢, 得标题化合物 3 2。

在硅胶上进行色谱分析，用 30% EtOAc / 己烷洗脱，得纯产品。

质谱 (EI) 415，计算值，415。

实施例 30

合成 4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3, 7-二酮 (34)

将 4-甲基-4-氮杂-胆甾-5-烯-3-酮 (33) 进行氧化，得标题化合物 34，(参见 US 3, 264, 301 by Doorenbos 和 J. org. Chem. 1961, Vol 26, p 4548) 在 70 °C，将化合物 33 与重铬酸吡啶鎓 / 叔丁基过氧化氢混合物于苯中加热 3-4 小时，得产品 34。

实施例 31

合成 7 β -乙酰氧基-4-甲基-4-氮杂-5 α -胆甾烷-3-酮 (37)

用类似于实施例 8 的方法，将化合物 34 加氢，得 7-H 类似物 35 和 7 β -醇 36。在 23 °C，在吡啶，4-二甲基-氨基吡啶存在下，将化合物 36 与乙酸酐于二氯甲烷中进行乙酰作用 24 小时，得标题化合物 37。

实施例 32

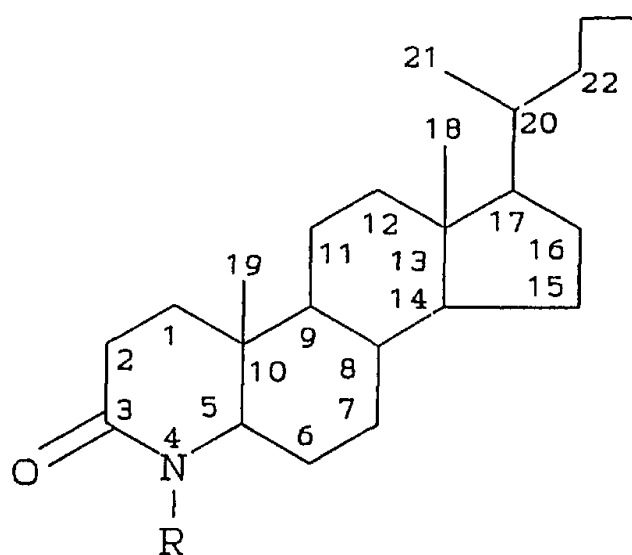
合成 7- β -甲基-4-氮杂-5 α -胆甾-1-烯-3-酮 (49)

向 280 mg (0.698 mmol) 30 的 4 ml 甲苯溶液中，加入 178.8 mg DDQ、0.7186 mg BSTFA 和 8.163 mg 三氟甲磺酸，室温搅拌反应物 24 小时，加乙酰乙酸甲酯 8.1 mg，将反应物回流 24 小时，冷却内容物，用乙酸乙酯稀释，用碳酸钠水溶液、亚硫酸氢钠水溶液、盐水洗涤，于硫酸镁上干燥，浓缩得油状

物。将粗化合物于制备TLC硅胶上纯化，用3：1CHCl₃ / 丙酮洗脱，得纯49，质子NMR证明给定的结构。

下面表列出每个化合物特定质子NMR值（400MHz于CDCl₃中）。报导数据：s = 单峰，d = 双峰，m = 多重峰，J = 偶合常数，吸收值中δ单位，并说明C-18，C-19和C-21环角甲基质子，与分子的独特部分相关的质子。

用下面结构式给出4-氮杂甾族化合物的编号。



4 - 氮杂甾族化合物

表 E

化合物	18-CH ₃	19-CH ₃	21-CH ₃	其它
2	s 0.660 0.662	s 1.030 1.060	d 0.940 J=7	6H s 6.120 第二个异构体给予的值
3	s 0.755	s 1.061	d 0.915 J=7	4H and 6H s 5.61, 5.97
4	s 0.720	s 1.110	d 0.930 J=7	4 CH ₂ m 2.83 - 3.28
5	s 0.730	s 1.12	d 0.930 J=7	4H s 5.74
6	s 0.66	s 0.963	d 0.894 J=7	
7	s 0.692	s 0.977	d 0.908 J=7	N-CH ₃ s 3.153
8	s 0.690	s 0.830	d 0.900 J=7	N-CH ₃ s 2.93
9	s 0.653	s 0.991	d 0.903 J=7	6H d 4.91 J=4
10	s 0.675	s 0.808	d 0.893 J=7	5H, m, 2.97 - 3.13
11	s 0.66	s 0.90	d 0.915 J=7	烯丙基 H m(5.8- 5.94)
12	s 0.78	s 1.07	d 0.96 J=7	allylic H m(5.73- 5.85)
13	s 0.70	s 1.08	d 0.90 J=7	6H, s (5.23)
14	s 0.73	s 1.13	d 0.93 J=7	4H s 5.72
18	s 0.71	s 1.13	d 0.93 J=7	4H s 5.71

化合物	18-CH ₃	19-CH ₃	21-CH ₃	其它
19	s 0.65	s 0.963	d 0.91 J=7	
20	s 0.691	s 0.974	d 0.902 J=7	(6H) - d, 4.92 (J=4) (N-CH ₃) s 3.16
21	s 0.665	s 0.795	d 0.883 J=7	(N-CH ₃) s 2.92 5H m (2.96-3.00)
22	s 0.680	s 1.01	d 0.890 J=7	(6H) d 4.86 J=4
23	s 0.680	s 0.808	d 0.884 J=7	5H m (3.0-3.1)
24	s, 0.68, 0.69	s, 0.94, 1.04	d 0.91 J=7	6H, s, 5.19, 5.21
25	s, 0.76	s, 1.07	d 0.92 J=7	4H, 6H 5.59, 5.92
27	s, 0.70	s, 1.15	d 0.92 J=7	7-CH ₃ , d, 1.04, J=6.5 4H, s, 5.71
28	s, 0.69	s, 1.12	d 0.92 J=7	7-CH ₃ , d, 0.96, J=6.5
29	s, 0.69	s, 1.04	d 0.91 J=7	7-CH ₃ , d, 0.97, J=6.5 6H, d, 4.59, J=3.0
30	s, 0.67	s, 0.835	d 0.91 J=7	7-CH ₃ , d, 1.00, J=6.5 5H, dd, J=3.3, 12.63
31	s, 0.69	s, 1.00	d 0.95 J=7	7-CH ₃ , d, 1.05, J=6.5 6H, d, J=3.0
32	s, 0.68	s, 0.825	d 0.91, J=7H	7-CH ₃ , d, 1.05, J=6.5 4-CH ₃ , s, 3.92

<u>化合物</u>	<u>18-CH₃</u>	<u>19-CH₃</u>	<u>21-CH₃</u>	<u>其它</u>
33	s, 0.69	s, 1.23	d 0.91 J=7	C6 - s, 5.42 N-CH ₃ , s, 3.14 质谱 (EI)=413
49	s, 0.69	s, 0.90	d 0.915 J=7	C-7CH ₃ , 1.02, d, J=6, C-2, 1H, 5.79, dd J=2.5 J=9.1
50	s, 0.62	s, 1.01	d 0.86 J=7	C-5, 1H, 3.08, dd J= 3.87 J=12.9 C-7Ph, 5H, m, 7.1-7.3
51	s, 0.63	s, 1.02	d 0.8 J=7	C-5, 1-H, 3.2, dd J= 5.88 J=10.5 C-7Ph, 5H, m, 7.08-7.3