



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102532236 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201210001077. 1

(22) 申请日 2012. 01. 05

(73) 专利权人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号

(72) 发明人 向华 宁珊珊 刘元元 孙洁 寻国良 严明 徐旭东 张陆勇 廖清江 尤启冬

(51) Int. Cl.

- C07J 41/00 (2006. 01)
C07J 43/00 (2006. 01)
C07J 73/00 (2006. 01)
A61K 31/56 (2006. 01)
A61K 31/58 (2006. 01)
A61P 13/08 (2006. 01)
A61P 35/00 (2006. 01)
A61P 17/14 (2006. 01)
A61P 17/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

- WO 03029268 A1, 2003. 04. 10, 说明书第 43-45 页实施例 1-20.
CN 1131424 A, 1996. 09. 18, 权利要求 10 式 (III) 化合物.
US 5777134 A, 1998. 07. 07, 说明书第 1-37 页, 尤其第 30 页实施例 3 步骤 2.
WO 2005075497 A1, 2005. 08. 18, 说明书第 7 页实施例 1.
CN 101863956 A, 2010. 10. 20, 说明书第 3-4 页实施例 1 步骤 2.

US 4191759 A, 1980. 03. 04, 说明书第 1-5 页, 尤其第 4-5 页实施例 1-16、第 2 页第 49-64 行、第 3 页第 18 行结构式 (II).

US 5777134 A, 1998. 07. 07, 说明书第 1-37 页, 尤其第 30 页实施例 3 步骤 2.

WO 03027132 A2, 2003. 04. 03, 说明书第 5 页实施例 1.

CN 1134155 A, 1996. 10. 23, 说明书第 26 页实施例 1.

CN 1182091 A, 1998. 05. 20, 说明书第 1-9 页, 尤其第 3 页.

CN 1182091 A, 1998. 05. 20, 说明书第 1-9 页, 尤其第 3 页.

US 4191759 A, 1980. 03. 04, 说明书第 1-5 页, 尤其第 4-5 页实施例 1-16、第 2 页第 49-64 行、第 3 页第 18 行结构式 (II).

Dennis A. Holt 等. Inhibition of steroid 5α-reductase by 3-nitrosteroids: synthesis, mechanism of inhibition, and in vivo activity.. 《Bmorganrc & Medicinal Chemistry Letters》. 1991, 第 1 卷 (第 1 期), 第 27-32 页.

梁涌涛 等. 新型抗前列腺增生药物度他雄胺的合成. 《吉林大学学报(理学版)》. 2007, 第 45 卷 (第 6 期), 第 1035-1038 页.

姚志艺 等. 合成非那雄胺的新方法. 《中国新药杂志》. 2011, 第 20 卷 (第 22 期), 第 2248-2250 页.

审查员 蒋薇薇

权利要求书3页 说明书32页

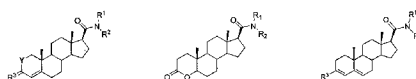
(54) 发明名称

甾体类 5α-还原酶抑制剂、其制备方法及其医药用途

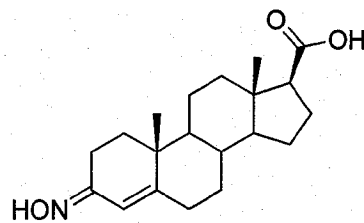
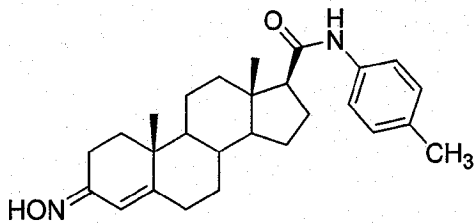
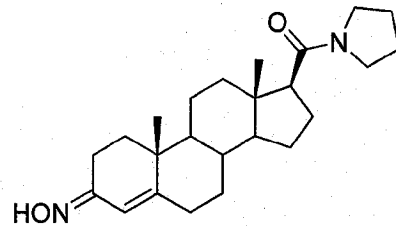
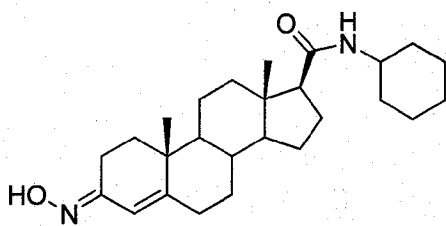
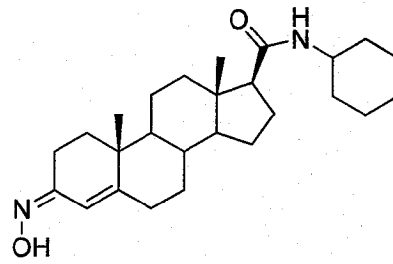
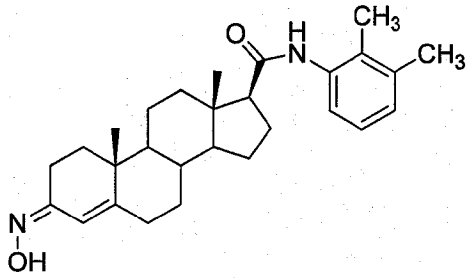
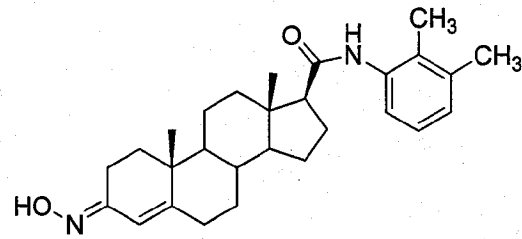
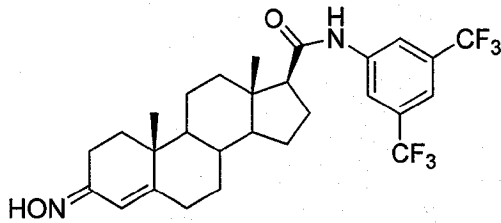
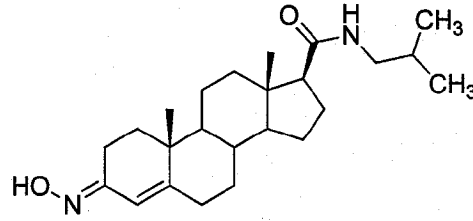
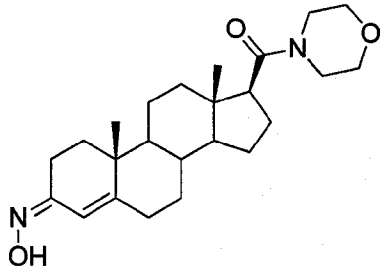
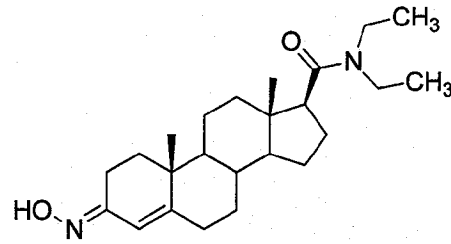
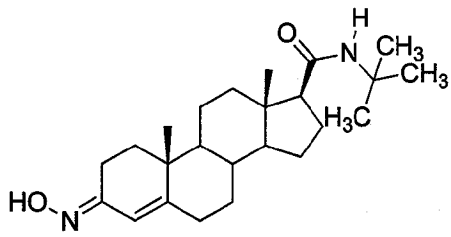
(57) 摘要

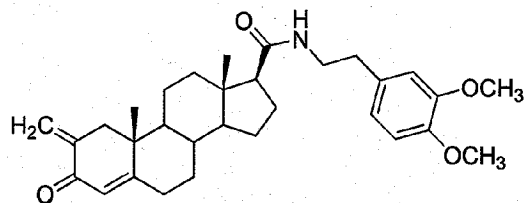
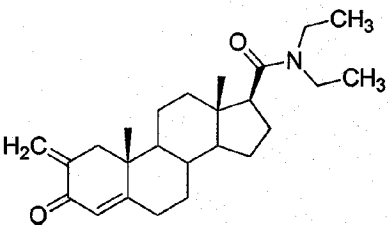
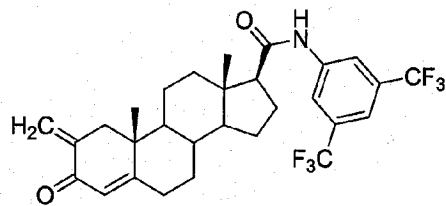
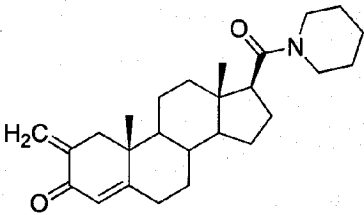
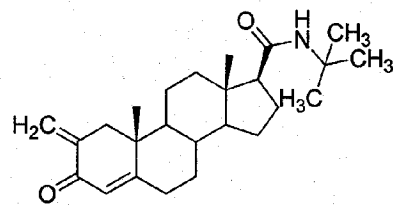
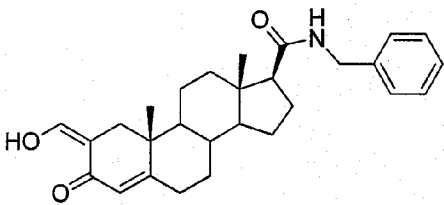
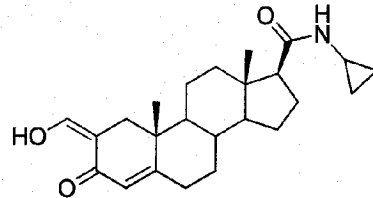
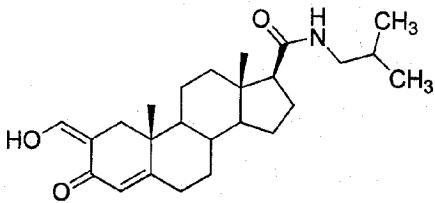
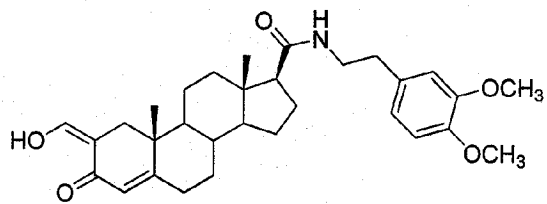
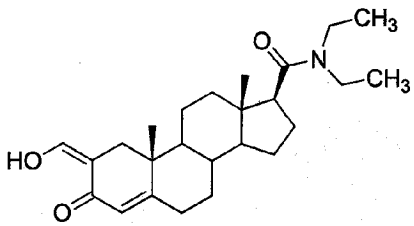
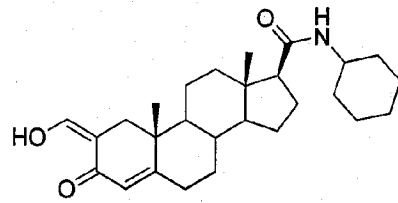
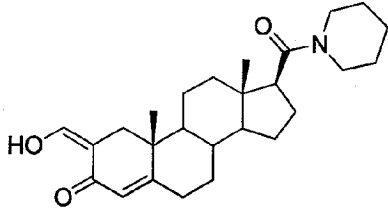
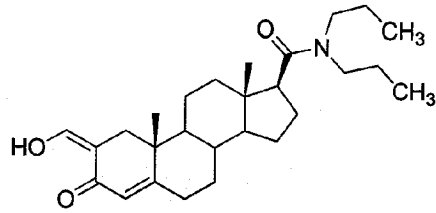
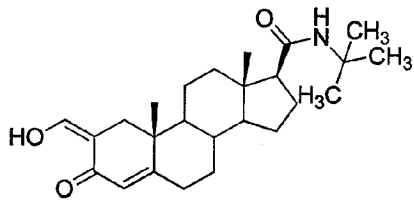
本发明涉及药物化学领域, 具体涉及通式一至通式三的甾体类 5α-还原酶抑制剂、它们的制备方法以及它们的医药用途, 这些化合物可以用于治疗主要由二氢睾酮引起的多种人类内分泌疾病, 如良性前列腺增生、前列腺癌、脱发、

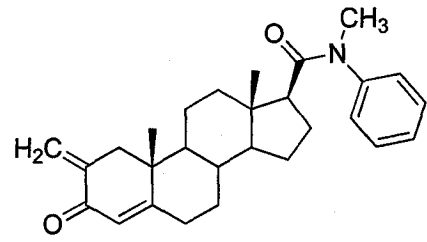
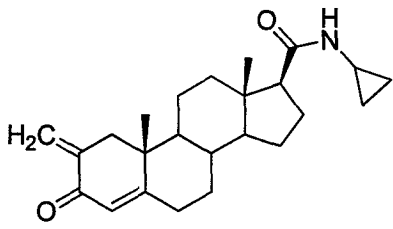
粉刺、女性多毛症等。通式一: 通式二: 通式三:



1. 以下化合物或其药学上可接受的盐：







2. 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的药物组合物,其中含有权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

3. 权利要求1任一项化合物或其药学上可接受的盐用于制备作为5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的药物的用途。

## 甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂、其制备方法及其医药用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和有机化学领域一系列甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂。这些化合物可以用于治疗主要由二氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT) 引起的多种人类内分泌疾病,如良性前列腺增生 (Benign prostate hyperplasia, BPH)、前列腺癌、脱发、粉刺、女性多毛症。

### 背景技术

[0002] 5 $\alpha$ -还原酶是一个由 254 个氨基酸组成的多肽,是依赖 NADPH 辅助因子的膜结合酶,在雄激素敏感组织中都有分布。现已发现 5 $\alpha$ -还原酶有两种亚型,即  $\alpha$  I、 $\alpha$  II 两种同工酶,它们分别由不同基因编码。 $\alpha$  I 型常见于肝脏、肾脏、脑、肺、皮肤等组织中; $\alpha$  II 型则多分布在前列腺、精囊、附睾中。最新研究表明,在人前列腺组织中  $\alpha$  I 型和  $\alpha$  II 型酶都有表达,这两者在将睾酮转化为活性更强的二氢睾酮 (DHT) 中起到了关键作用。

[0003] 二氢睾酮 (DHT) 的形成同很多人类内分泌疾病有关,如良性前列腺增生 (BPH)、前列腺癌、脱发、粉刺、女性多毛症。BPH 在老年男性中的发病率很高,50 岁以上发病率近 30%,80 岁以上高达 80%。人们期望通过对 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的研究,实现治疗 BPH 及其它与 5 $\alpha$ -还原酶相关疾病的新突破。

[0004] 经典的甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂共分 3-烯酸类、氮杂类甾体和孕酮类三类。非那甾胺 (Finasteride, 商品名:Proscar, 保列治) 是首个上市的 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,属于 4-氮杂类甾体化合物,于 1988 年经 FDA 批准用于治疗 BPH。目前,已有多种 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂进入临床研究或已上市。爱普列特 (Epristeride) 是一种 3-烯酸类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,其在美国、英国、意大利、日本、西班牙等国均进入三期临床研究。国内由中国药科大学、上海有机所、扬州制药厂合作攻关,按一类新药的研究要求通过新药审评,已于 1998 年投产上市。

[0005] 本发明在基于甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的经典结构、作用机理和大量实验的基础上,对三类典型性的甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂进行结构改造和优化,设计出一批结构新颖的甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂,并通过药理实验,证明了其中一些化合物具有良好的 5 $\alpha$ -还原酶抑制活性。

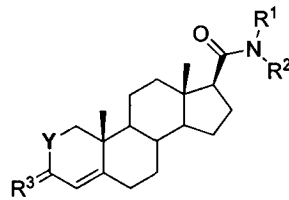
### 发明内容

[0006] 本发明公开了一系列通式一至通式三的甾体类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂化合物及其药学上可接受的盐。经药理实验证明该类化合物具有良好的 5 $\alpha$ -还原酶抑制活性。

[0007] 本发明的化合物结构式如下:

[0008] 通式一:

[0009]



[0010] 本通式结构基于对孕酮类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的改造。

[0011] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立表示 H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链烷基或支链烷基、环烷基、苯基、取代苯基、多取代苯、苯代烷基、取代苯代烷基；

[0012] 或 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 连接成五至六原子的闭合环；

[0013] R<sup>3</sup> 表示 O、NOH；

[0014] Y 表示 CH<sub>2</sub>、C = CH<sub>2</sub>、C = CHOH。

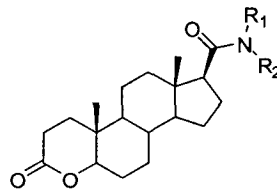
[0015] 当 R<sup>3</sup> 为 NOH、Y 为 CH<sub>2</sub> 时，为 3-胍基-雄甾-4-烯-17 $\beta$ -酰胺类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂 (I)；

[0016] 当 R<sup>3</sup> 为 O、Y 为 C = CH<sub>2</sub> 时，为 2-亚甲基-雄甾-4-烯-17 $\beta$ -酰胺类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂 (II)；

[0017] 当 R<sup>3</sup> 为 O、Y 为 C = CHOH 时，为 2-羟亚甲基-雄甾-4-烯-17 $\beta$ -酰胺类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂 (III)。

[0018] 通式二：

[0019]



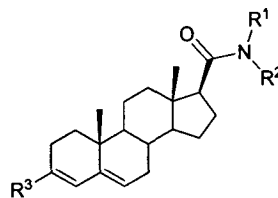
[0020] 本通式结构基于对氮杂类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的改造，为 4-氧杂-雄甾-3-酮-17 $\beta$ -酰胺类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂 (IV)。

[0021] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立表示 H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 的直链烷基或支链烷基、环烷基、苯基、取代苯基、多取代苯、苯代烷基、取代苯代烷基；

[0022] 或 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 连接成五至六原子的闭合环。

[0023] 通式三：

[0024]



[0025] 本通式结构基于对 3-烯酸类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂的改造。

[0026] 其中 R<sup>3</sup> 表示 COOH、四氮唑。

[0027] 当 R<sup>3</sup> 表示 COOH 时，为雄甾-3,5-二烯-3-羧酸-17 $\beta$ -酰胺类 5 $\alpha$ -还原酶抑制剂 (V)；

[0028] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 各自独立表示 H、苯基、取代苯基、多取代苯、苯代烷基、取代苯代烷基；

[0029] 当 R<sup>3</sup> 表示四氮唑时，为雄甾-3,5-二烯-3-四氮唑-17 $\beta$ -酰胺类 5 $\alpha$ -还原酶抑

制剂 (VI) ; $R^1$ 、 $R^2$  各自独立表示 H、 $C_1 \sim C_6$  的直链烷基或支链烷基。

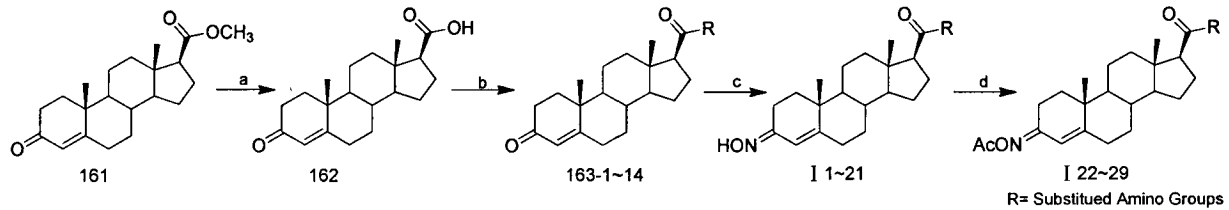
[0030] 本发明进一步涉及通式一至通式三的化合物与药学上可接受的载体组成的药用组合物。

[0031] 药理实验显示,本系列发明化合物有不同程度的  $5\alpha$ -还原酶抑制作用,部分化合物抑制活性与爱普列特相当,甚至更强。

[0032] 本发明通式一至通式三所包含的 I ~ VI 类化合物可以用下列方法制备:

[0033] I :3- 脲基 - 雄甾 -4- 烯 -17 $\beta$ - 酰胺类的合成

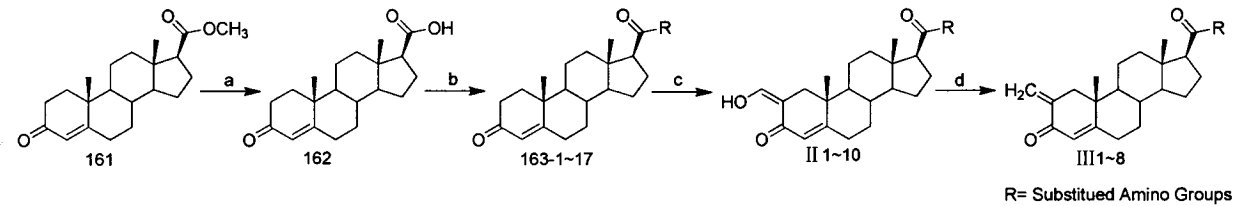
[0034]



**Reagents and conditions:** a) KOH; b)  $(COCl)_2$ , Substitued Amine, Py; c)  $NH_2OH \cdot HCl$ , Py; d)  $Ac_2O$ , Py

[0035] II ~ III :2- 羟亚甲基 - 雄甾 -4- 烯 -17 $\beta$ - 酰胺类及 2- 亚甲基 - 雄甾 -4- 烯 -17 $\beta$ - 酰胺类的合成

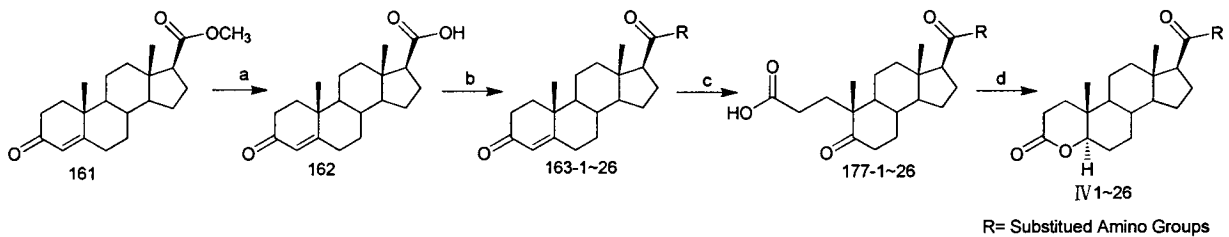
[0036]



**Reagents and conditions:** a) KOH; b)  $(COCl)_2$ , Substitued Amine, Py; c)  $HCOOC_2H_5$ ,  $CH_3ONa$ ; d)  $HCHO$ ,  $Na_2CO_3$ ;

[0037] IV :4- 氧杂 - 雄甾 -3- 酮 -17 $\beta$ - 酰胺类的合成

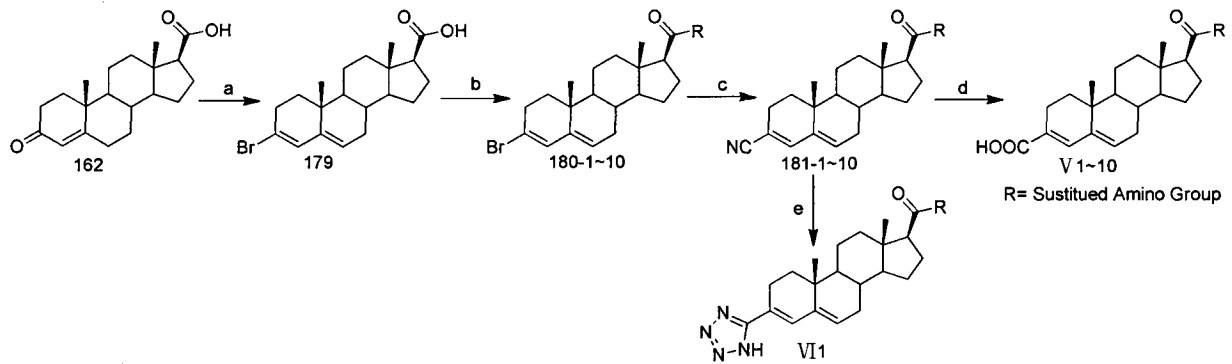
[0038]



**Reagents and conditions:** a) KOH; b)  $(COCl)_2$ , Substitued Amine, Py; c)  $NaIO_4$ ,  $KMnO_4$ ; d)  $NaBH_4$ ,  $H^+$

[0039] V ~ VI :雄甾 -3,5- 二烯 -3- 羧酸 -17 $\beta$ - 酰胺类及雄甾 -3,5- 二烯 -3- 四氮唑 -17 $\beta$ - 酰胺类的合成

[0040]

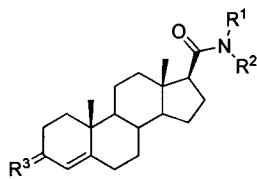


**Reagents and conditions:** a)  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{AcOH}$ ; b)  $(\text{COCl})_2$ , Substituted Amino, Py; c)  $\text{CuCN}$ ,  $\text{DMF}$ ; d) 20%  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ; e)  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

[0041] 本发明的部分化合物的结构如下：

[0042] I :3- 胍基 - 雄甾 -4- 烯 -17 $\beta$ - 酰胺类

[0043]



[0044]

化合物编号	$\text{R}^3$	$\text{NR}^1\text{R}^2$	化合物编号	$\text{R}^3$	$\text{NR}^1\text{R}^2$
I 1	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	I 16	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2)$
I 2	$\text{N}=\text{C}-\text{OH}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	I 17	$\text{HON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)$
I 3	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$	I 18	$\text{HON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$
I 4	$\text{N}=\text{C}-\text{OH}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$	I 19	$\text{HON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$
I 5	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3))$	I 20	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3))$
I 6	$\text{N}=\text{C}-\text{OH}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3))$	I 21	$\text{HON}=\text{C}$	$-\text{OH}$
I 7	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)$	I 22	$\text{AcON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
I 8	$\text{N}=\text{C}-\text{OH}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2)$	I 23	$\text{AcON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3))$
I 9	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$	I 24	$\text{AcON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)$
I 10	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$	I 25	$\text{AcON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)$
I 11	$\text{HON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CF}_3)_2)$	I 26	$\text{AcON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3))$
I 12	$\text{HO}-\text{N}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)$	I 27	$\text{AcON}=\text{C}$	$\text{H}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2)$

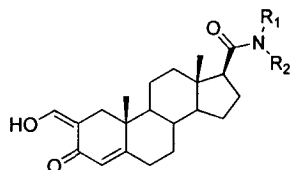


[0045]

I 13			I 28		
I 14			I 29		
I 15					

[0046] II :2- 羟亚甲基 - 雄甾 -4- 烯 -17 $\beta$  - 酰胺类

[0047]

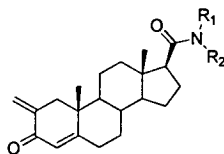


[0048]




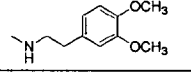


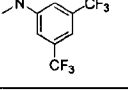

化合物编号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	化合物编号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
II 1		II 6	
II 2		II 7	
II 3		II 8	
II 4		II 9	
II 5		II 10	

[0049] III :2- 亚甲基 - 雄甾 -4- 烯 -17 $\beta$  - 酰胺类

[0050]

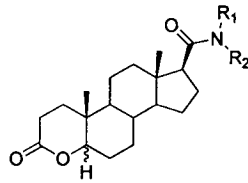


[0051]


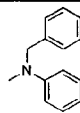

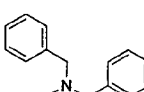

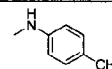

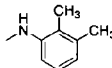
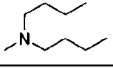
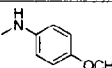

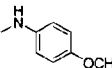


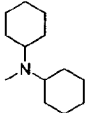


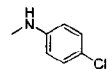

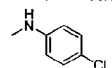

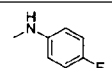

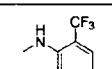
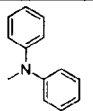
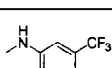
化合物编号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	化合物编号	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
III1		III5	
III2		III6	
III3		III7	
III4		III8	

[0052] IV :4-氧杂-雄甾-3-酮-17β-酰胺类

[0053]

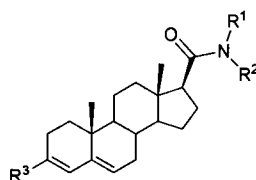


[0054]

化合物编号	5-H 构型	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	化合物编号	5-H 构型	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
IV1	α		IV14	α	
IV2	α		IV15	α	
IV3	α		IV16	α	
IV4	α		IV17	α	
IV5	α		IV18	β	
IV6	β		IV19	α	
IV7	α		IV20	β	
IV8	α		IV21	α	
IV9	α		IV22	β	
IV10	α		IV23	α	
IV11	α		IV24	α	
IV12	α		IV25	α	
IV13	α		IV26	α	

[0055] V ~ VI: 雄甾-3,5-二烯-3-羧酸-17β-酰胺类及雄甾-3,5-二烯-3-四氮唑-17β-酰胺类

[0056]



[0057]

化合物编号	R <sup>3</sup>	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	化合物编号	R <sup>3</sup>	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>
V1	COOH		V7	COOH	
V2	COOH		V8	COOH	
V3	COOH		V9	COOH	
V4	COOH		V10	COOH	
V5	COOH		VI1		
V6	COOH				

[0058] 药理实验及实施例中化合物的代号等同于以上代号所对应的化合物结构。

[0059] 下面是本发明部分化合物的部分药理学试验及结果：

[0060] 1. 实验材料

[0061] 睾酮 T(上海久邦化学有限公司产品,批号:0602801)用无水乙醇(AR)溶解稀释至 20 μmol/L；

[0062] 还原性辅酶 NADPH(南京大治生物有限公司产品,批号:621706)用 Tris 缓冲液配至 6mmol/L；

[0063] 酶反应缓冲液(buffer):Tris-HCl(10mmol/L)EDTA(1.5mmol/L)MgCl<sub>2</sub>(5mmol/L)β-巯基乙醇(15mmol/L)[酶反应缓冲液配制方法:Tris 1211.4mg, EDTA-Na<sub>2</sub> 18mg, MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 1024mg, β-巯基乙醇 40mg, NaCl 2.92g,蔗糖 45g,加三蒸水至 1000ml(用盐酸调 pH 至 7.0)]。

[0064] 对照药爱普列特由本实验室合成。

[0065] 受试样品由均以 DMSO 配制成 1×10<sup>-2</sup>mol/L 的母液,根据需要用磷酸缓冲液(PBS)稀释至所需浓度。

[0066] 2. 实验仪器

[0067] 组织分散器(T25,ultra-turrax,德国);752紫外分光光度计(Mode 752c,上海第三分析仪器厂);Sove11 高速低温离心机(Mode ST21,美国索福公司);Beckman 超速低温离心机;旋涡混合器(MVS-1,北京北德科学器材有限公司);数显恒温水浴锅(HH-4,常州国华电器有限公司);电子天平(BS210S,北京赛多利斯有限公司)。

[0068] 3. 试验方法

[0069] 3.1. 甾体 5α-还原酶的制备

[0070] 取 3 只雌性 SD 大鼠(体重 300g 左右),禁食一夜后取肝脏,静脉灌流并浸入 PBS 液中,洗净后每份 1g 左右,在冰台上剪碎(3mm 大小),加 10 倍体积的 PBS 液,冰浴中用 ULTRA-TURRAX 匀浆机以 12,000g/min 匀浆三次,每次 5 秒,间隔 30 秒。操作过程中应保持低温,所用试剂和用品也须低温。将匀浆液用高速离心机 10,000g×30min 离心,取上清液

(小心),得线粒体后上清液。将线粒体后上清液用超速离心机  $100,000g \times 1h$  离心,倒掉上清,将沉淀重悬于 PBS(含 30%甘油,1 : 3v/v),得微粒体悬浊液。置于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用,如此可保存一个月。

### [0071] 3.2. 酶活性的测定

[0072]  $5\alpha$ -还原酶催化睾酮转变为二氢睾酮过程中需要辅酶 NADPH 的参与。还原型 NADPH 在 340nm 处有特征吸收,随着反应的进行 NADPH 将转变为氧化型  $\text{NADP}^+$ ,其 340nm 波长处的特征吸收消失。根据反应过程中 NADPH 在 340nm 波长处的特征吸收变化,可筛选  $5\alpha$ -还原酶的抑制剂。

[0073] 空白对照的测定:反应管中加入 Buffer 1.660ml,睾酮  $100\mu\text{l}$ , PBS  $200\mu\text{l}$ , NADPH  $20\mu\text{l}$ ,最后加入  $20\mu\text{l}$  酶,混合后测定  $A_{340\text{nm}}$  值, $37^{\circ}\text{C}$  孵育,反应 6min 后测定  $A_{340\text{nm}}$  值。扣除 NADPH 空白对照下降本底值,测出空白下降值 ( $\Delta A_0$ )。在实验开始和结束时各重复三次。

[0074] 抑制剂的测定:反应管中加入 Buffer 1.660ml,睾酮  $100\mu\text{l}$ ,抑制剂(终浓度为  $10^{-6}\text{mol/L}$ ,如果抑制率  $> 50\%$ ,则向下稀释)  $200\mu\text{l}$ , NADPH  $20\mu\text{l}$ ,最后加入  $20\mu\text{l}$  酶,混合后测定  $A_{340\text{nm}}$  值, $37^{\circ}\text{C}$  孵育,反应 10min 后测定  $A_{340\text{nm}}$  值。扣除 NADPH 空白对照下降本底值,测出抑制剂下降值 ( $\Delta A_n$ )。以爱普列特为阳性药,计算酶的抑制率。

[0075] 计算公式:  $I(\%) = (\Delta A_0 - \Delta A_n) / \Delta A_0 \times 100\%$

[0076] 结果判断,如果在  $10^{-6}\text{mol/L}$  浓度下受试样品的抑制率  $> 50\%$ ,可认为受试样品具有较强的  $5\alpha$ -还原酶抑制活性,可进行下一步的筛选,则受试样品浓度稀释 10 倍,再次进行抑制活性的测定,依此类推。

### [0077] 3.3. 数据统计

[0078] 结果显示,各受试化合物均有不同程度的  $5\alpha$ -还原酶抑制活性。

[0079] Table.1 The inhibition Rate of Compounds to Rat Liver Microsomal  $5\alpha$ -Reductase

[0080]

化合物	浓度(mol/L)	抑制率%	化合物	浓度(mol/L)	抑制率%
空白组	-	0.13	IV3	$10^{-6}$	39.50
爱普列特	$10^{-6}$	55.89	IV5	$10^{-6}$	36.80
I 1	$10^{-6}$	23.28	IV6	$10^{-6}$	84.62
I 3	$10^{-6}$	31.49	IV7	$10^{-6}$	86.67
I 8	$10^{-6}$	22.82	IV8	$10^{-6}$	33.40
I 10	$10^{-6}$	17.76	IV9	$10^{-6}$	89.20
I 11	$10^{-6}$	25.73	IV10	$10^{-6}$	30.54
I 12	$10^{-6}$	38.72	IV11	$10^{-6}$	67.90
I 13	$10^{-6}$	40.00	IV12	$10^{-6}$	84.10
I 14	$10^{-6}$	36.64	IV13	$10^{-6}$	15.40
I 15	$10^{-6}$	55.14	IV14	$10^{-6}$	12.31
I 17	$10^{-6}$	36.39	IV15	$10^{-6}$	69.90
I 18	$10^{-6}$	37.86	IV16	$10^{-6}$	104.5
I 21	$10^{-6}$	13.23	IV18	$10^{-6}$	23.33
II 1	$10^{-6}$	25.24	IV20	$10^{-6}$	21.56
II 2	$10^{-6}$	36.18	IV21	$10^{-6}$	29.49
II 3	$10^{-6}$	50.06	IV22	$10^{-6}$	37.44
II 4	$10^{-6}$	45.35	IV23	$10^{-6}$	30.00
II 5	$10^{-6}$	56.87	IV24	$10^{-6}$	46.80
II 6	$10^{-6}$	51.67	IV25	$10^{-6}$	13.50
II 7	$10^{-6}$	49.07	V 1	$10^{-6}$	80.00
II 8	$10^{-6}$	54.02	V 2	$10^{-6}$	60.70
II 9	$10^{-6}$	31.72	V 3	$10^{-6}$	45.00
III1	$10^{-6}$	51.83	V 4	$10^{-6}$	3.69
III3	$10^{-6}$	36.55	V 5	$10^{-6}$	1.70
III4	$10^{-6}$	18.01	V 6	$10^{-6}$	40.70
III5	$10^{-6}$	36.67	V 7	$10^{-6}$	98.40
III6	$10^{-6}$	46.84	V 8	$10^{-6}$	105.0
III7	$10^{-6}$	45.35	V 9	$10^{-6}$	112.0

[0081]

III8	$10^{-6}$	39.77	V 10	$10^{-6}$	116.0
IV2	$10^{-6}$	48.30	VI1	$10^{-6}$	13.59

#### [0082] 3.4. 构效关系分析

[0083] 活性测试显示 I 类化合物中, I 15 具有较强的  $5\alpha$ -还原酶抑制活性, I 21 抑制活性最差, 表明  $17\beta$ -酰胺的结构对活性非常重要。从 I 12、I 13、I 14、I 15 数据知, Z 式构象的活性要略好于 E 式构象的化合物。另外可以看出,  $17\beta$ -酰胺的不同对活性影响很大。

[0084] 第二个系列 9 个化合物均显示出一定的抑制活性, II3、II5、II6、II8 表现出同爱普列特相近的抑制活性。测试结果说明在 2 位引入羟亚甲基后对活性具有相当的改善。酰胺的氨基为叔胺和仲胺时, 活性相近。

[0085] 第三个系列对 7 个化合物进行了活性测试, 均显示出一定的抑制活性, III1 表现出同爱普列特相近的抑制活性。

[0086] 第四个系列对 21 个化合物进行了活性测试, 均显示出一定的抑制活性, IV6、IV7、IV9、IV12、IV16 表现出较强的抑制活性。说明六元疏水的酰胺侧链对于活性提高有帮助。

[0087] 第五个系列对 11 个化合物进行了活性测试, 均显示出一定的抑制活性, V1、V7、V8、V9、V10 表现出比爱普列特更强的抑制活性。测试结果说明苯甲酰胺的邻位有吸电子基取代对活性提高有很大帮助。VI1 的活性非常一般。推测可能因为四氮唑的位阻过大影响了同  $5\alpha$ -还原酶的结合, 造成了活性下降。进一步的研究还在进行中。

#### [0088] 3.5 结论

[0089] 药理实验显示, 本发明化合物可明显抑制  $5\alpha$ -还原酶的体外活性, 部分化合物抑制活性优于阳性对照爱普列特。本化合物可用于治疗 BPH、前列腺癌等疾病。

[0090] 本发明进一步涉及通式一至通式三的化合物与药学上可接受的载体组成的药用组合物。

[0091] 本发明化合物可以单独或与一种或一种以上的药学上可以接受的载体组合制成制剂以供给药。可以用口服剂型给药, 如普通片剂和胶囊、缓释片剂和胶囊、控释片剂和胶囊、滴丸、可分散粉末、颗粒剂等; 也可制备成注射制剂。这些药用制剂中可以含有与载体组合的例如 0.05% 至 90% 重量的活性成分, 更常见约 15% 至 60% 之间重量的活性成分。本发明化合物剂量可以是 0.001 ~ 100mg/kg/天, 也可根据疾病程度的不同或剂型的不同偏离此剂量范围。

[0092] 具体实施方式 (所述实施例只是用来说明本发明, 而不是用来限定本发明)

[0093] 部分化合物的制备实例如下:

[0094] 熔点用 XT4 型显微熔点测定仪; 核磁共振氢谱仪为 Bruker AV 500 型 (TMS 为内标); 质谱仪为岛津 GCMS-QP2010 型质谱仪或 Mariner 质谱仪; 红外光谱仪为 Nicolet Impact 410 型 (KBr 压片); 元素分析仪为 Elementar Vario EL III。

#### [0095] 实施例 1

[0096]  $17\beta$ -羧酸-雄甾-4-烯-3-酮 (162) 的制备

[0097] 将雄甾-4-烯-3-酮- $17\beta$ -羧酸甲酯 (161, 3.3g, 10mmol) 溶于 40mL 乙醇中, 加入 40% KOH (1.5mL) 溶液, 回流 3h, 冷却, 蒸除大部分乙醇, 将其倾入 300mL 碎冰水中, 过滤

得白色固体 162(2.6g,82%)。m. p. 239 ~ 243°C (文献 m. p. 245 ~ 248°C<sup>[1]</sup>) ;ESI-MS m/z :317.2[M+H]<sup>+</sup>

#### [0098] 实施例 2

[0099] 17β-(N-叔丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-1)的制备

[0100] 将 162(6.0g,18.99mmol)溶于 120mL 甲苯中,冰浴下加入无水吡啶(2.1mL)和草酰氯(2.4mL),冰浴下搅拌 1h,再在室温下搅拌 1h,加入叔丁胺(10.0mL),反应 2h,浓缩除去大部分溶剂,加入 40mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O 各洗 3 次,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,浓干得淡黄色固体 163-1(6.4g,91%)。<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :6.81(s,1H,N-H),5.62(s,1H,4-H),1.24(s,9H,t-Bu),1.14(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.61(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr)v :3441,1674,1622,1500,1450cm<sup>-1</sup>。

#### [0101] 实施例 3

[0102] 17β-(N-叔丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 1,I 2)的制备

[0103] 163-1(0.46g,1.2mmol)溶于 12mL 甲醇中,搅拌使溶,加入无水吡啶(3.3mL),盐酸羟胺(0.15g,2.2mmol),加热回流 1h,冷却浓缩除去大部分溶剂,将其倾入到 100mL 碎冰水中,剧烈搅拌,过滤得白色固体,柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开,得白色固体 I 1(0.19g,50%),白色固体 I 2(0.038g,10%)。Data for I 1:m. p. 166 ~ 169°C;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :10.42(s,1H,N-OH),6.79(brs,1H,NH),5.69(d,1H,J = 0.78Hz,4-H),1.24(s,9H,t-Bu),1.00(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.59(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr)v :3423,1641,1452cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z :387.3[M+H]<sup>+</sup>;Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/4H<sub>2</sub>O :C 73.75, H 9.80, N 7.17;Found C 73.86, H 9.56, N 7.10. Data for I 2:m. p. 191 ~ 194°C;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :10.16(s,1H,N-OH),6.79(brs,1H,NH),6.33(s,1H,4-H),1.24(s,9H,t-Bu),1.05(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.60(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);ESI-MS m/z :387.2[M+H]<sup>+</sup>;Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/4H<sub>2</sub>O :C 73.75, H 9.80, N 7.17;Found :C 73.88, H 9.54, N 7.09.

#### [0104] 实施例 4

[0105] 17β-(N,N-二乙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟的制备(I 3,I 4)

[0106] 具体操作同实施例 3,投入 163-2 0.74g,柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开,得淡黄色固体 I 3(0.46g,60%),淡黄色固体 I 4(0.16g,15%)。Data for I 3:m. p. 136 ~ 140°C;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :10.43(s,1H,N-OH),5.70(s,1H,4-H),3.57 ~ 3.54(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),2.96 ~ 2.89(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),1.05(t,3H,J = 6.90Hz,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),0.99(t,3H,J = 7.10Hz,N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),0.97(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.66(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr)v :3314,1620,1448,970cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z :387.2[M+H]<sup>+</sup>;Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :C 74.61, H 9.84, N 7.25;Found :C 74.24, H 9.68, N 7.16. Data for I 4:m. p. 192 ~ 195°C;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :10.19(s,1H,N-OH),6.33(s,1H,4-H),3.60 ~ 3.52(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),3.16 ~ 2.92(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),1.01(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.65(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :C 74.61, H 9.84, N 7.25;Found :C 74.24, H 9.68, N 7.16.

#### [0107] 实施例 5

[0108] 17β-[N-(2-甲氧基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 5,I 6)的制备

[0109] 具体操作同实施例 3,投入 163-30.84g,柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开,得淡黄色固体 I 5,(0.44g,50%),淡黄色固体 I 6,(0.13g,15%)。Data for I 5:



m. p. 120 ~ 122 °C ;  $^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO, 300MHz)  $\delta$  :10. 43(s, 1H, N-OH), 8. 37(s, 1H, N-H), 7. 92(d, 1H, J = 7. 47Hz, Ar-H), 7. 06 ~ 7. 00, 6. 91 ~ 6. 86(m, 3H, Ar-H), 5. 70(s, 1H, 4-H), 3. 82(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1. 00(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0. 63(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr)  $\nu$  :3265, 1618, 1452, 943 $\text{cm}^{-1}$  ;ESI-MS m/z :437. 3[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O :C 73. 55, H 8. 29, N 6. 36 ;Found :C 73. 35, H 8. 18, N 6. 18. Data for I 6 :m. p. 150 ~ 152°C ; $^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO, 300MHz)  $\delta$  :10. 18(s, 1H, N-OH), 8. 37(s, 1H, N-H), 7. 92(d, 1H, J = 7. 56Hz, Ar-H), 7. 08 ~ 7. 00(m, 2H, Ar-H), 6. 91 ~ 6. 86(m, 1H, Ar-H), 6. 34(s, 1H, 4-H), 3. 82(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1. 05(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0. 66(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O :C 73. 55, H 8. 29, N 6. 36 ;Found :C 73. 33, H 8. 16, N 6. 17.

[0110] 实施例 6

[0111] 17 $\beta$ -(1-吗啉基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-4)的制备

[0112] 具体操作同实施例 2, 得灰白色固体, 收率 70%。 m. p. 148 ~ 151°C ;ESI-MS m/z : 386. 2[M+H]<sup>+</sup>

[0113] 实施例 7

[0114] 17 $\beta$ -(1-吗啉基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 7, I 8)的制备

[0115] 具体操作同实施例 3, 投入 163-4(0. 76g), 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 3 : 1 展开, 得淡黄色固体 I 7(0. 44g, 55%), 淡黄色固体 I 8(0. 10g, 13%)。 Data for I 7 : m. p. 132 ~ 136 °C ; $^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO, 300MHz)  $\delta$  :10. 43(s, 1H, N-OH), 5. 96(s, 1H, 4-H), 3. 52 ~ 3. 32(m, 8H, 吗啉环), 1. 00(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0. 64(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr)  $\nu$  :3423, 3245, 1608, 1434 $\text{cm}^{-1}$  ;ESI-MS m/z :401. 2[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1H<sub>2</sub>O :C 68. 89, H 9. 09, N 6. 70 ;Found :C 68. 86, H 8. 77, N 6. 50. Data for I 8 :m. p. 210 ~ 212°C ; $^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO, 300MHz)  $\delta$  :10. 44(s, 1H, N-OH), 6. 33(s, 1H, 4-H), 3. 53 ~ 3. 30(m, 8H, 吗啉环), 1. 00(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0. 64(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr)  $\nu$  :3448, 1631, 1433 $\text{cm}^{-1}$  ;ESI-MS m/z :401. 2[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1H<sub>2</sub>O :C 68. 89, H 9. 09, N 6. 70 ;Found :C 69. 04, H 8. 76, N 6. 49.

[0116] 实施例 8

[0117] 17 $\beta$ -(N-环丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-5)的制备

[0118] 具体操作同实施例 2, 得白色固体, 收率 72%。 m. p. 161 ~ 164°C ;ESI-MS m/z : 356. 3[M+H]<sup>+</sup>.

[0119] 实施例 9

[0120] 17 $\beta$ -(N-环丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 9)的制备

[0121] 具体操作同实施例 3, 投入 163-5(0. 71g), 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 I 9, (0. 38g, 52%)。 m. p. 210 ~ 212°C ; $^1\text{H}$  NMR( $d_6$ -DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 7. 54(d, 1H, J = 2. 34Hz, N-H), 5. 69(d, 1H, J = 0. 72Hz, 4-H), 2. 88 ~ 2. 85(m, 1H, N-CH), 1. 00(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0. 59(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr)  $\nu$  :3354, 1655, 1517, 1454 $\text{cm}^{-1}$  ;ESI-MS m/z :371. 2[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O :C 73. 70, H 9. 21, N 7. 48 ;Found :C 73. 61, H 9. 00, N 7. 28.

[0122] 实施例 10

[0123] 17 $\beta$ -(N-异丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-6)的制备

[0124] 具体操作同实施例 2, 得白色固体, 收率 73%。m. p. 60 ~ 62 °C ;ESI-MS m/z : 372. 3[M+H]<sup>+</sup>.

[0125] 实施例 11

[0126] 17β-(N-异丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 10)的制备

[0127] 具体操作同实施例 3, 投入 163-6(0.74g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得淡黄色固体 I 10(0.31g, 40%)。m. p. 225 ~ 228 °C ;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ :10.42(s, 1H, N-OH), 7.18(t, 1H, J = 7.72Hz, N-H), 5.70(s, 1H, 4-H), 3.91 ~ 3.84(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.05(d, 3H, J = 2.81Hz, CH-CH<sub>3</sub>), 1.02(d, 3H, J = 2.74Hz, CH-CH<sub>3</sub>), 1.00(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.60(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr) ν :3230, 1641, 1522, 960cm<sup>-1</sup> ;ESI-MS m/z : 371. 2[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :C 74.19, H 9.68, N 7.53 ;Found :C 73.81, H 9.56, N 7.38.

[0128] 实施例 12

[0129] 17β-[N-(3,5-二氟甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 11)的制备

[0130] 具体操作同实施例 3, 投入 163-7(0.53g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得淡黄色固体 I 11(0.38g, 70%)。m. p. 144 ~ 147 °C ;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :8.04(s, 2H, Ar-H), 7.59(brs, 1H, N-H), 6.50, 5.81(s, 共 1H, 4-H), 1.12, 1.08(s, 共 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.81(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr) ν :3350, 1678, 1540, 1383cm<sup>-1</sup> ;ESI-MS m/z : 543. 3[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :C 61.99, H 5.90, N 5.16 Found :C 61.47, H 5.99, N 4.93.

[0131] 实施例 13

[0132] 17β-[N-(2,3-二甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮(163-8)的制备

[0133] 具体操作参照化合物 163-1 的合成, 黄色固体, 收率 60%。

[0134] Data for 163-8 :<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :7.23 ~ 7.03(m, 2H, Ar-H), 7.07 ~ 7.00(m, 1H, Ar-H), 5.74(s, 1H, 4-H), 2.30(s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.15(s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.20(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.85(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>).

[0135] 实施例 14

[0136] 17β-[N-(2,3-二甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 12, I 13)的制备

[0137] 具体操作同实施例 3, 投入 163-8(0.83g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得淡黄色固体 I 12(0.45g, 52%), 淡黄色固体 I 13(0.09g, 11%)。Data for I 12 : m. p. 134 ~ 137 °C ;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ :8.97(s, 1H, N-H), 7.11 ~ 6.98(m, 3H, Ar-H), 5.71(s, 1H, 4-H), 2.20(s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.19(s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.02(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.71(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;ESI-MS m/z :435. 3[M+H]<sup>+</sup> ;Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O : C 76.60, H 8.78, N 6.39 ;Found :C 76.19, H 8.55, N 6.44. Data for I 13 : m. p. 146 ~ 149 °C ;<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ :8.97(s, 1H, N-H), 7.31 ~ 7.28(m, 1H, Ar-H), 7.13 ~ 6.98(m, 2H, Ar-H), 6.34(s, 1H, 4-H), 2.24(s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.07(s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.07(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.71(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ;IR(KBr) ν :3421, 3288, 1668, 1516cm<sup>-1</sup> ;Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O :C 76.60, H 8.78, N 6.39 ;Found :C 76.10, H 8.52, N 6.44.

[0138] 实施例 15

[0139] 17β-(N-环己基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 14, I 15)的制备

[0140] 具体操作同实施例 3,投入 163-9(0.20g),柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开,得白色固体 I 14(0.1g,48%),I 15(0.05g,24%)。Data for I 14:m.p.130~133°C;<sup>1</sup>H NMR(*d*<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :10.42(s,1H,N-OH),7.15(d,1H,J=7.95Hz,N-H),5.70(s,1H,4-H),3.56~3.29(m,1H,N-CH),1.00(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.59(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr)ν:3437,1637,1384cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:495.3[M+H]<sup>+</sup>;Anal.calcd for C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1H<sub>2</sub>O:C 72.59, H 9.77, N 6.51;Found:C 72.69, H 9.69, N 6.58.Data for I 15:<sup>1</sup>H NMR(*d*<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :10.16(s,1H,N-OH),7.15(d,1H,J=8.22Hz,N-H),6.33(s,1H,4-H),3.56~3.54(m,1H,N-CH),1.08(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.59(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);ESI-MS m/z:495.3[M+H]<sup>+</sup>;Anal.calcd for C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1H<sub>2</sub>O:C 72.59, H 9.77, N 6.51;Found:C 72.69, H 9.69, N 6.58.

[0141] 实施例 16

[0142] 17β-[N-(3,4-二甲氧)苯乙基氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮(163-10)的制备

[0143] 具体操作同实施例 2,得淡黄色固体,收率 65%。m.p.68~70°C;ESI-MS m/z:480.3[M+H]<sup>+</sup>.

[0144] 实施例 17

[0145] 17β-[N-(3,4-二甲氧基)苯乙基氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 16)的制备

[0146] 具体操作同实施例 3,投入 163-10(0.49g),柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开,得淡黄色固体 I 16(0.23g,47%)。m.p.97~100°C;<sup>1</sup>H NMR(*d*<sub>6</sub>-DMSO 300MHz) δ :6.90~6.72(m,3H,Ar-H),5.92(s,1H,4-H),5.28~5.24(m,1H,N-H),3.86(s,6H,OCH<sub>3</sub>),3.66~3.55(m,1H,N-CH<sub>2</sub>),3.51~3.46(m,1H,N-CH<sub>2</sub>),2.64(t,2H,J=6.99Hz,CH<sub>2</sub>-Ar),1.07(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.68(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr)ν:3390,1655,1514cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:495.3[M+H]<sup>+</sup>;Anal.calcd for C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>·1H<sub>2</sub>O:C 70.31, H 8.50, N 5.47;Found:C 70.18, H 8.38, N 4.83.

[0147] 实施例 18

[0148] 17β-(1-吡咯基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-11)的制备

[0149] 具体操作同实施例 2,得淡黄色固体 163-11,收率 65%。m.p.183~186°C;ESI-MS m/z:370.2[M+H]<sup>+</sup>.

[0150] 实施例 19

[0151] 17β-(1-吡咯基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 17)的制备

[0152] 具体操作同实施例 3,投入 163-11(0.18g),柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开,得淡黄色固体 I 17(0.13g,66%)。m.p.197~200°C;<sup>1</sup>H NMR(*d*<sub>6</sub>-DMSO,300MHz) δ :6.90,5.89(s,共 1H,4-H),3.59~3.43(m,4H,CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>),1.08(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.82(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr)ν:3253,3019,1618,1450,970cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:385.4[M+H]<sup>+</sup>;Anal.calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:C 75.00, H 9.38, N 7.29;Found:C 74.61, H 9.18, N 7.32.

[0153] 实施例 20

[0154] 17β-[N-(4-甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮(163-12)的制备

[0155] 具体操作同实施例 2,得淡黄色固体,收率 70%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ :

7.41(d, 2H,  $J = 8.31\text{Hz}$ , 2', 6' -H), 7.14(d, 2H,  $J = 8.18\text{Hz}$ , 3', 5' -H), 6.94(br, 1H, N-H), 5.77(s, 1H, 4-H), 2.34(s, 3H, 4' -CH<sub>3</sub>), 1.21(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.84(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\nu$ : 3432, 1663, 1516, 1448, 815cm<sup>-1</sup>.

[0156] 实施例 21

[0157] 17 $\beta$ -[N-(4-甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 18)的制备

[0158] 具体操作同实施例 3, 投入 163-12(0.20g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得淡黄色固体 I 18(0.15g, 70%)。m. p. 134 ~ 140°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.38(d, 2H,  $J = 8.36\text{Hz}$ , 2', 6' -H), 7.11(d, 2H,  $J = 8.45\text{Hz}$ , 3', 5' -H), 6.89(s, 1H, N-H), 6.51, 5.88(s, 共 1H, 4-H), 2.30(s, 3H, 4' -CH<sub>3</sub>), 1.08(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.79(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\nu$ : 3417, 1664, 1517, 816cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 421.3[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O: C 75.52, H 8.62, N 6.54; Found: C 75.51, H 8.45, N 6.03.

[0159] 实施例 22

[0160] 17 $\beta$ -(N-甲基-N-苯基-氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-13)制备

[0161] 具体操作同实施例 2, 得淡黄色固体 163-13, 收率 70%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.42 ~ 7.38(m, 2H, Ar-H), 7.33 ~ 7.28(m, 1H, Ar-H), 7.14 ~ 7.11(m, 2H, Ar-H), 5.68(s, 1H, 4-H), 3.26(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.15(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.69(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>).

[0162] 实施例 23

[0163] 17 $\beta$ -(N-甲基-N-苯基-氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 19)的制备

[0164] 具体操作同实施例 3, 投入 163-13(0.20g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开, 得淡黄色固体 I 19(0.15g, 72%)。m. p. 130 ~ 134°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.39 ~ 7.13(m, 3H, Ar-H), 7.13 ~ 7.10(m, 2H, Ar-H), 6.43, 5.77(s, 共 1H, 4-H), 3.26(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.08, 1.03(s, 共 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.85(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\nu$ : 3418, 1651, 1494, 701cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 421.2[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O: C 75.52, H 8.62, N 6.54; Found: C 75.33, H 8.60, N 6.33.

[0165] 实施例 24

[0166] 17 $\beta$ -[N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 20)的制备

[0167] 具体操作同实施例 3, 投入 163-14(0.21g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得淡黄色固体 I 20(0.10g, 47%)。m. p. 225 ~ 229°C; <sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 9.34(s, 1H, N-H), 7.49 ~ 7.45(m, 2H, Ar-H), 6.85(dd, 2H,  $J = 6.97$  and  $2.07\text{Hz}$ , Ar-H), 5.71(s, 1H, 4-H), 3.71(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.01(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.68(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\nu$ : 3418, 1651, 1494, 701cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 437.3[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O: C 73.55, H 8.29, N 6.36; Found: C 73.64, H 8.20, N 6.33.

[0168] 实施例 25

[0169] 17 $\beta$ -羧酸-雄甾-4-烯-3-酮肟(I 21)的制备

[0170] 具体操作同实施例 3, 投入 162(0.16g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得淡黄色固体 I 20(0.12g, 70%)。m. p. > 240°C; <sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 11.82(s, 1H, COOH), 6.33, 5.78(s, 共 1H, 4-H), 1.05, 1.00(s, 共 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.66(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr)  $\nu$ : 3397, 3236, 1700, 1684cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 332.2[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O: C 71.53, H 8.79, N 4.17; Found: C 71.92, H 8.75, N 4.15.

**[0171] 实施例 26**

**[0172]** 17 $\beta$ -(N-叔丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯(I 22)的制备

**[0173]** I 1 和 I 2 的混合物(0.39g, 1.0mmol)加入无水吡啶(1mL), 醋酐(1.5mL), 室温反应 1h, 将其倾入到 30mL 碎冰水中, 剧烈搅拌, 过滤得白色固体, 丙酮重结晶得白色固体 I 22(0.3g, 70%)。m. p. 72 ~ 75 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 6.40, 6.00(s, 共 1H, 4-H), 5.08(s, 1H, N-H), 2.20(s, 3H,  $\text{NOCOCH}_3$ ), 1.38(s, 9H, t-Bu), 1.15, 1.11(s, 共 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.75(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3385, 1762, 1672, 1217 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 429.3[M+H] $^{+}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ : C 69.96, H 9.42, N 6.28; Found: C 70.43, H 8.92, N 6.55.

**[0174] 实施例 27**

**[0175]** 17 $\beta$ -[N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯(I 23)的制备

**[0176]** 具体操作同实施例 27, 投入 I 20(0.22g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开, 得淡黄色固体 I 23(0.18g, 75%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 7.40(m, 2H, Ar-H), 6.85(d, 2H,  $J = 8.64$ , Ar-H), 6.86 ~ 6.43(m, 2H, Ar-H), 6.39, 5.99(s, 共 1H, 4-H), 3.79(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.18(s, 3H,  $\text{NOCOCH}_3$ ), 1.13, 1.08(s, 共 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.80(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3356, 1759, 1660, 1240 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 479.2[M+H] $^{+}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 71.46, H 8.01, N 5.75; Found: C 71.09, H 7.77, N 5.45.

**[0177] 实施例 28**

**[0178]** 17 $\beta$ -(N,N-二乙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯(I 24)的制备

**[0179]** 具体操作同实施例 27, 投入 I 3, I 4(0.19g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开, 得白色固体 I 24(0.16g, 77%)。m. p. 45 ~ 48 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 6.40, 6.00(s, 共 1H, 4-H), 3.73 ~ 3.70(m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.09 ~ 3.07(m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 2.19(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.15(t, 6H,  $J = 6.90\text{Hz}$ , N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 1.11(s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.82(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3446, 1763, 633, 1213 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 429.3[M+H] $^{+}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 71.40, H 9.38, N 6.41; Found: C 71.62, H 8.92, N 6.23.

**[0180] 实施例 29**

**[0181]** 17 $\beta$ -(N-苯甲氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯(I 25)的制备

**[0182]** 具体操作同实施例 27, 投入 17 $\beta$ -(N-苯甲氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟(0.21g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=5:1 展开, 得白色固体 I 25(0.17g, 76%)。m. p. 73 ~ 76 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 7.39 ~ 7.29(m, 5H, Ar-H), 6.39, 6.00(s, 共 1H, 4-H), 5.56(s, 1H, N-H), 4.53(dd,  $J = 14.63$  and  $5.42\text{Hz}$ , 1H, N- $\text{CH}_2$ ), 4.43(dd,  $J = 14.56$  and  $5.45\text{Hz}$ , 1H, N- $\text{CH}_2$ ), 2.20(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.15, 1.10(s, 共 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.78(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3415, 1761, 1655, 1204 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 463.4[M+H] $^{+}$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 73.88, H 8.28, N 5.94; Found: C 73.86, H 8.03, N 5.86.

**[0183] 实施例 30**

**[0184]** 17 $\beta$ -[N-(4-甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯(I 26)的制备

**[0185]** 具体操作同实施例 27, 投入 I 18(0.21g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1 展开, 得白色固体 I 26(0.17g, 74%)。m. p. 194 ~ 197 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 9.34(s, 1H, N-H), 7.45(d, 2H,  $J = 8.43\text{Hz}$ , Ar-H), 7.06(d, 2H,  $J = 8.37\text{Hz}$ , Ar-H), 2.26(s,

3H, COCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.68 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z : 463.2 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O : C 73.88, H 8.28, N 5.94; Found : C 73.99, H 7.99, N 5.67.

[0186] 实施例 31

[0187] 17β-[N-(2,3-二甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯 (I 27) 的制备

[0188] 具体操作同实施例 27, 投入 I 12, I 13 (0.22g) 肟基物, 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得淡黄色固体 I 27 (0.18g, 77%)。m. p. 194 ~ 197°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 8.94 (s, 1H, N-H), 7.11 ~ 7.10 (m, 3H, Ar-H), 6.33, 5.86 (s, 1H, 4-H), 2.24 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, 3'-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, 2'-CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.72 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z : 477.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0189] 实施例 32

[0190] 17β-(1-吡咯基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮肟醋酯 (I 28, I 29) 的制备

[0191] 具体操作同实施例 27, 投入 I 17 (0.38g), 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 I 28 (0.21g, 50%), 淡黄色固体 I 29 (0.16g, 37%)。Data for I 28 : m. p. 172 ~ 176 °C; <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ : 6.32 (s, 1H, 4-H), 3.50 ~ 3.35 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.69 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr) ν : 3442, 1763, 1630 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z : 385.4 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O : C 72.47, H 8.94, N 6.50; Found C 72.36, H 8.71, N 6.43. Data for I 29 : m. p. 187 ~ 190°C; <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300MHz) δ : 5.84 (s, 1H, 4-H), 3.47 ~ 3.32 (m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>), 3.27 ~ 3.24 (m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>), 2.11 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.69 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z : 385.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0192] 实施例 33

[0193] 2-羟亚甲基-17β-甲氧基甲酰基-雄甾-4-烯-3-酮 (164) 的制备

[0194] 将雄甾-4-烯-3-酮-17β-羧酸甲酯 (161, 2.12g, 6.4mmol), 溶于 15mL THF, 加入粉末状 NaOCH<sub>3</sub> (2.0g), 室温反应 30min 后, 滴加新蒸甲酸乙酯 (15mL), 1h 内滴完, 升温到 55°C, 反应过夜。加入 20mL 饱和食盐水, 乙酸乙酯萃取, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥过夜, 浓干, 甲醇重结晶, 得淡黄色固体 164 (1.71g, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 7.39 (s, 1H, 2-CHOH), 5.78 (s, 1H, 4-H), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.71 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z : 357.1 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> · 1H<sub>2</sub>O : C 70.21, H 8.51; Found : C 70.58, H 8.17.

[0195] 实施例 34

[0196] 2-亚甲基-17β-甲氧基甲酰基-雄甾-4-烯 (165) 的制备

[0197] 将 164 (0.36g, 1mmol) 溶于 8mL 丙酮中, 加入甲醛溶液 (0.33mL), 20°C 下反应 1h, 加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.33g), 剧烈搅拌 6h, 浓缩至干, 加入 30mL 饱和食盐水, 用 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 调 pH = 7 ~ 6, 乙酸乙酯萃取, 依次用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓干得白色固体 165 (0.25g, 72%)。m. p. 140 ~ 143°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 5.93 (t, 1H, J = 2.07Hz, 4-H), 5.83 (s, 1H, 2 = CH<sub>2</sub>), 5.22 (s, 1H, 2 = CH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.70 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr) ν : 3379, 1732, 1676, 1541, 1234 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z : 357.1 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O : C 76.19, H 8.80; Found : C 76.54, H 8.65.

## [0198] 实施例 35

[0199] 2-甲基-1,4-雄二烯-17-羧酸甲酯(168)及2-甲基-雄甾-1,4-二烯-17-羧酸(169)的制备

[0200] 将164(0.3g, 0.88mmol)溶于10mL丙酮,加入浓HCl(0.54mL),回流24h,加入饱和食盐水10mL,用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>调pH=6,乙酸乙酯萃取,10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>洗涤3次,饱和食盐水洗3次,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓干柱层析,用石油醚/乙酸乙酯=4:1展开,得白色固体168(20mg, 7%),白色固体169(50mg, 17%)。Data for 168:m.p. 145~148°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 6.82(d, 1H, J=1.20Hz, 1-H), 6.06(d, 1H, J=1.89Hz, 4-H), 3.68(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.87(d, 3H, J=1.26Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.19(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.73(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z: 343.2[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>·1/2H<sub>2</sub>O: C 75.21, H 8.83; Found: C 75.50, H 8.82. Data for 169:m.p. 185~189°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 6.84(d, 1H, J=1.11Hz, 1-H), 6.10(d, 1H, J=1.89Hz, 4-H), 1.90(d, 3H, J=1.14Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.20(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.81(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z: 327.1[M-H]<sup>-</sup>.

## [0201] 实施例 36

[0202] 2-羟亚甲基-17β-(N-叔丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(III1)的制备

[0203] 具体操作同实施例33,投入163-1(0.37g),得白色固体III1(0.28g, 70%)。m.p. 82~85°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 7.39(s, 1H, 2-CHOH), 5.78(s, 1H, 4-H), 5.07(s, 1H, NH), 1.36(s, 9H, t-Bu), 1.04(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.73(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr) ν: 3423, 1641, 1452cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z: 400.2[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N O<sub>3</sub>·1H<sub>2</sub>O: C 71.94, H 9.35, N 3.36; Found: C 72.29, H 9.06, N 3.74.

## [0204] 实施例 37

[0205] 17β-(N,N-二丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-7)的制备

[0206] 具体操作同实施例2,得灰色固体,收率77%。m.p. 104~107°C; ESI-MS m/z: 400.4[M+H]<sup>+</sup>.

## [0207] 实施例 38

[0208] 2-羟亚甲基-17β-(N,N-二丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(II2)的制备

[0209] 具体操作同实施例33,投入163-7(0.37g),得白色固体II-2(0.28g, 70%)。m.p. 91~93°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 7.37(s, 1H, 2-CHOH), 5.78(s, 1H, 4-H), 3.76~3.74(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.56~3.54(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.04(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.79(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr) ν: 3403, 1672, 1203, 889cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z: 426.3[M-H]<sup>-</sup>. Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>·1H<sub>2</sub>O: C 72.80, H 9.66, N 3.14; Found: C 72.54, H 9.29, N 3.36.

## [0210] 实施例 39

[0211] 2-羟亚甲基-17β-(1-哌啶基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(II3)的制备

[0212] 具体操作同实施例33,投入163-15(0.38g),得白色固体II-3(0.30g, 72%)。m.p. 125~129°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ: 7.39(s, 1H, 2-CHOH), 5.79(s, 1H, 4-H), 3.54~3.48(m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.05(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.79(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr) ν: 3432, 1637, 1432, 887cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z: 332.2[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>·1/4H<sub>2</sub>O: C 75.09, H 9.03, N 3.37; Found: C 75.10, H 8.86, N 3.21.

## [0213] 实施例 40

[0214] 17 $\beta$ -(N-环己基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(163-9)的制备

[0215] 具体操作同实施例 2,得灰色固体,收率 71%。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz)  $\delta$ :5.73(s,1H,4-H),5.10(d,1H,J=6.12Hz,NH),3.81~3.80(m,1H,N-CH),1.19(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.73(s,3H,18-CH<sub>3</sub>)。

[0216] 实施例 41

[0217] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -(N-环己基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(II4)的制备

[0218] 具体操作同实施例 33,投入 163-9(0.40g),得白色固体 II4(0.31g,74%)。 m.p.106~109 $^{\circ}$ C;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz)  $\delta$ :7.38(s,1H,2-CHOH),5.78(s,1H,4-H),5.11(d,1H,J=8.10Hz,NH),3.82~3.80(m,1H,N-CH),1.04(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.72(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr) $\nu$ :3423,1637,1457,1195cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:424.2[M-H]<sup>-</sup>;Anal.calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>·1H<sub>2</sub>O:C 73.14,H 9.26,N 3.16;Found:C 72.94,H 8.87,N 2.59。

[0219] 实施例 42

[0220] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -(N,N-二乙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(II5)的制备

[0221] 具体操作同实施例 33,投入 163-2(0.37g),得白色固体 II5(0.28g,71%)。 m.p.138~140 $^{\circ}$ C;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz)  $\delta$ :7.39(s,1H,2-CHOH),5.78(s,1H,4-H),3.69~3.68(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),1.12(t,6H,J=7.07Hz,CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),1.04(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.82(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr) $\nu$ :3374,1668,1618,1452,1203cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:398.3[M-H]<sup>-</sup>;Anal.calcd for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>·1H<sub>2</sub>O:C 71.94,H 9.35,N 3.36;Found:C 71.77,H 9.22,N 3.26。

[0222] 实施例 43

[0223] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -[N-(3,4-二甲氧基)苯乙基氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮(II6)的制备

[0224] 具体操作同实施例 33,投入 163-10(0.48g),得黄色固体 II6(0.34g,68%)。 m.p.83~85 $^{\circ}$ C;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz)  $\delta$ :7.39(s,1H,2-CHOH),6.83~6.73(m,3H,Ar-H),5.78(s,1H,4-H),5.27(s,1H,NH),3.87(s,6H,-OCH<sub>3</sub>),3.59~3.47(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),2.78(t,2H,J=6.85Hz,CH<sub>2</sub>-Ar),1.01(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.69(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr) $\nu$ :3398,1637,1513,1261,1027cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:508.4[M+H]<sup>+</sup>;Anal.calcd for C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>·3/4H<sub>2</sub>O:C 71.47,H 8.16,N 2.68;Found:C 71.39,H 7.68,N 2.65。

[0225] 实施例 44

[0226] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -(N-异丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(II7)的制备

[0227] 具体操作同实施例 33,投入 163-6(0.37g),得黄色固体 II7(0.28g,69%)。 m.p.102~105 $^{\circ}$ C;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz)  $\delta$ :7.38(s,1H,2-CHOH),5.78~5.73(m,1H,4-H),3.23~3.16(m,2H,N-CH<sub>2</sub>),1.04(s,3H,19-CH<sub>3</sub>),0.92(d,6H,J=6.70Hz,CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub>),0.74(s,3H,18-CH<sub>3</sub>);IR(KBr) $\nu$ :3423,1654,1135,620cm<sup>-1</sup>;ESI-MS m/z:400.4[M+H]<sup>+</sup>;Anal.calcd for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>·3/4H<sub>2</sub>O:C 72.73,H 9.33,N 3.39;Found:C 72.93,H 8.92,N 3.55。

[0228] 实施例 45

[0229] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -(N-环丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(II8)的制备

[0230] 具体操作同实施例 33,投入 163-5(0.36g),得黄色固体 II8(0.27g,70%)。 m.p.107~110 $^{\circ}$ C;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz)  $\delta$ :7.39(s,1H,2-CHOH),5.78(s,1H,



4-H), 5.37 (s, 1H, NH), 2.71 ~ 2.70 (m, 1H, N-CH), 1.04 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.72 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3438, 1643, 1529 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 384.3 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1H<sub>2</sub>O: C 71.82, H 8.72, N 3.49; Found: C 72.24, H 8.25, N 3.70.

[0231] 实施例 46

[0232] 17 $\beta$ -(N-苯甲基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮 (163-16) 的制备

[0233] 具体操作同实施例 2, 白色固体, 收率 63%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.38 ~ 7.25 (m, 5H, Ar-H), 5.73 (s, 1H, 4-H), 5.55 ~ 5.53 (m, 1H, NH), 4.55 ~ 4.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 1.19 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.77 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>).

[0234] 实施例 47

[0235] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -(N-苯甲基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮 (II9) 的制备

[0236] 具体操作同实施例 33, 投入 163-16 (0.41g), 得黄色固体 II 9 (0.30g, 69%)。m. p. 176 ~ 179 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.60 (s, 1H, 2-CHOH), 7.37 ~ 7.26 (m, 5H, Ar-H), 5.78 (s, 1H, 4-H), 5.55 (brs, 1H, NH), 4.55 ~ 4.39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Ar), 1.04 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3330, 1645, 1535, 1198 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 434.2 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O: C 76.01, H 8.14, N 3.17; Found: C 75.56, H 7.91, N 3.61.

[0237] 实施例 48

[0238] 2-羟亚甲基-17 $\beta$ -[N-(3,5-二氟甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮 (II 10) 的制备

[0239] 具体操作同实施例 33, 投入 163-17 (0.53g), 得黄色固体 II 10 (0.39g, 71%)。m. p. 115 ~ 119 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 8.03 (s, 2H, 2', 6' -H), 7.59 (s, 1H, 4' -H), 7.46 (s, 1H, NH), 7.17 (s, 1H, 2-CHOH), 5.80 (s, 1H, 4-H), 1.06 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.83 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3346, 1676, 1641, 1278, 1132 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 556.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0240] 实施例 49

[0241] 2-亚甲基-17 $\beta$ -(N-叔丁基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮 (III 1) 的制备

[0242] 具体操作同实施例 34, 投入 II 1 (0.40g), 得淡黄色固体 III 1 (0.25g, 65%)。m. p. 170 ~ 172 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 5.95 (t, 1H, J = 2.13Hz, 2 = CH<sub>2</sub>), 5.84 (s, 1H, 4-H), 5.23 (s, 1H, 2 = CH<sub>2</sub>), 5.07 (brs, 1H, N-H), 1.36 (s, 9H, t-Bu), 1.05 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.74 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3423, 1611, 1452, 1195 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 422.1 [M+Na]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O: C 77.41, H 9.68, N 3.61; Found: C 77.53, H 9.45, N 3.54.

[0243] 实施例 50

[0244] 2-亚甲基-17 $\beta$ -(N,N-二丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮 (III 2) 的制备

[0245] 具体操作同实施例 34, 投入 II2 (0.43g), 得淡黄色固体 III 2 (0.28g, 69%)。m. p. 59 ~ 68 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 5.95 (t, 1H, J = 2.07Hz, 2 = CH<sub>2</sub>), 5.85 (d, 1H, J = 1.02Hz, 4-H), 5.23 (s, 1H, 2 = CH<sub>2</sub>), 3.37 ~ 3.32 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.18 ~ 3.13 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.11 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.81 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 426.3 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1H<sub>2</sub>O: C 72.80, H 9.66, N 3.15; Found: C 72.42, H 9.04, N 3.41.

[0246] 实施例 51

[0247] 2-亚甲基-17 $\beta$ -(1-哌啶基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(III 3)的制备

[0248] 具体操作同实施例 34,投入 II3(0.41g),得淡黄色固体 III 3(0.28g,70%)。m. p. 166 ~ 169 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 5.95(t, 1H,  $J = 2.07\text{Hz}$ , 2 =  $\text{CH}_2$ ), 5.86(s, 1H, 4-H), 5.23(s, 1H, 2 =  $\text{CH}_2$ ), 3.54(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1.12(s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.80(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3438, 1668, 1625, 1430 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 396.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ : C 78.10, H 9.39, N 3.34; Found: C 77.90, H 9.41, N 3.41.

[0249] 实施例 52

[0250] 2-亚甲基-17 $\beta$ -[N-(3,5-二氟甲基苯基)氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮(III 4)的制备

[0251] 具体操作同实施例 34,投入 II 10(0.56g),得淡黄色固体 III 4(0.35g,65%)。m. p. 107 ~ 110 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 8.14(s, 2H, 2', 6'-H), 7.77(s, 1H, NH), 7.59(s, 1H, 4'-H), 5.95(s, 1H, 2 =  $\text{CH}_2$ ), 5.88(s, 1H, 4-H), 5.27(s, 1H, 2 =  $\text{CH}_2$ ), 1.13(s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.82(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3432, 1664, 1612, 1279, 887 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_6\text{NO}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 63.50, H 5.83, N 2.55; Found: C 63.50, H 5.86, N 2.43.

[0252] 实施例 53

[0253] 2-亚甲基-17 $\beta$ -(N,N-二乙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(III 5)的制备

[0254] 具体操作同实施例 34,投入 II 5(0.40g),得淡黄色固体 III 5(0.28g,72%)。m. p. 117 ~ 120 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 5.94(t, 1H,  $J = 2.07\text{Hz}$ , 2 =  $\text{CH}_2$ ), 5.84(s, 1H, 4-H), 5.22(d, 1H,  $J = 1.89\text{Hz}$ , 2 =  $\text{CH}_2$ ), 3.71 ~ 3.68(m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.09 ~ 3.07(m, 2H, N- $\text{CH}_2$ ), 1.12(t, 6H,  $J = 7.07\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.08(s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.81(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3448, 1670, 1629, 1448, 939 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 384.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 76.53, H 9.69, N 3.49; Found: C 76.25, H 9.07, N 3.35.

[0255] 实施例 54

[0256] 2-亚甲基-17 $\beta$ -[N-(3,4-二甲氧基)苯乙基氨基甲酰]-雄甾-4-烯-3-酮(III 6)的制备

[0257] 具体操作同实施例 34,投入 II6(0.51g),得黄色固体 III 6(0.33g,68%)。m. p. 69 ~ 72 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 6.82 ~ 6.80(m, 1H, Ar-H), 6.74 ~ 6.73(m, 2H, Ar-H), 5.94(t, 1H,  $J = 2.01\text{Hz}$ , 2 =  $\text{CH}_2$ ), 5.83(s, 1H, 4-H), 5.23(s, 1H, 2 =  $\text{CH}_2$ ), 3.59 ~ 3.57(m, 1H, N- $\text{CH}_2$ ), 3.49 ~ 3.48(m, 1H, N- $\text{CH}_2$ ), 2.78(t, 2H,  $J = 6.80\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 1.09(s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.69(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3408, 1664, 1515, 1236 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 530.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_4 \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$ : C 73.73, H 8.62, N 2.78; Found: C 73.80, H 8.05, N 2.71.

[0258] 实施例 55

[0259] 2-亚甲基-17 $\beta$ -(N-环丙基氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(III 7)的制备

[0260] 具体操作同实施例 34,投入 II8(0.38g),得淡黄色固体 III 7(0.24g,65%)。m. p. 116 ~ 119 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ : 5.94(t, 1H,  $J = 2.18\text{Hz}$ , 2 =  $\text{CH}_2$ ), 5.84(s, 1H, 4-H), 5.39(brs, 1H, NH), 5.23(s, 1H, 2 =  $\text{CH}_2$ ), 2.71 ~ 2.67(m, 1H, N-CH), 1.10(s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.73(s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR(KBr)  $\nu$ : 3429, 1662, 1527, 1253 $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ :

368.3[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O :C 76.59, H 9.04, N 3.72; Found :C 76.43, H 8.36, N 3.63.

[0261] 实施例 56

[0262] 2-亚甲基-17β-(N-甲基-N-苯基-氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(III 8)的合成

[0263] 具体操作同实施例 34,投入 2-羟亚甲基-17β-(N-甲基-N-苯基-氨基甲酰)-雄甾-4-烯-3-酮(0.43g),得淡黄色固体 III 8(0.26g,62%)。m. p. 176 ~ 179 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :7.42 ~ 7.37(m, 2H, Ar-H), 7.33 ~ 7.29(m, 1H, Ar-H), 7.12(d, 2H, J = 7.47Hz, Ar-H), 5.92(s, 1H, 2 = CH<sub>2</sub>), 5.79(s, 1H, 4-H), 5.19(s, 1H, 2 = CH<sub>2</sub>), 3.27(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.07(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.87(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR(KBr) v :3440, 1666, 1649, 1378, 704cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z :418.3[M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :C 80.57, H 8.39, N 3.36; Found :C 80.23, H 8.05, N 3.25.

[0264] 实施例 57

[0265] 17β-羧酸甲酯-5-羰基-A-失碳-3,5-开裂-雄甾-3-酸(173)的制备

[0266] 机械搅拌下,将 161(3.3g)溶于 65.0mL 叔丁醇中,加入 28% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 10mL,升温至 60°C,滴加 60mL 含 NaIO<sub>4</sub>(10g)、KMnO<sub>4</sub>(0.20g)的水溶液,30min 内加完,反应 1 ~ 1.5h,冷却至室温,抽滤,滤饼用叔丁醇(8mL×3)洗涤,滤液在减压下蒸除叔丁醇,蒸至剩余 40mL 左右时,冷却,用 6mol/L 的盐酸溶液调 pH = 2,析出大量固体,用乙酸乙酯萃取(14mL×3),用 10% NaHSO<sub>3</sub>(20mL×3),饱和食盐水洗涤(20mL×3),无水 NaSO<sub>4</sub>干燥过夜。减压蒸干溶剂,得到白色固体,用丙酮重结晶(大约用 130mL),活性炭脱色,过滤,冷至室温,放冰箱静置,析出白色晶体 173(2.68g,76.6%)。m. p. 156 ~ 161 °C; ESI-MS m/z :351.1[M+H]<sup>+</sup>.

[0267] 实施例 58

[0268] 4-氧杂-17β-羧酸甲酯-雄甾-3-酮(174)的制备

[0269] 173(6.8g, 19.4mmol)加入到 30mL 无水甲醇和 40mL 新蒸 THF 中,室温下加入 NaBH<sub>4</sub>(1.4g, 36.8mmol),反应 5h,浓缩除去大部分溶剂,加入 50mL 饱和食盐水,用 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>调 pH = 3 ~ 4,搅拌 30min,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤 3 次,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓干后加入丙酮 10mL,加热震荡,放入冰箱过夜,析出白色固体 174(5.5g, 84.7%)。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :4.16(m, 0.15H, 5β-H), 3.95(dd, 0.85H, J = 11.95 and 4.32Hz, 5α-H), 3.67(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.00, 0.94(s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.67(s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); Anal. calcd for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> :C 71.86, H 8.98; Found :C 71.94, H 8.72.

[0270] 实施例 59

[0271] 17β-羧酸-5-羰基-A-失碳-3,5-开裂-雄甾-3-酸(176)的制备

[0272] 具体操作同实施例 57,投入 162(0.63g),得白色固体 176(0.44g,65%)。ESI-MS m/z :337.2[M+H]<sup>+</sup>.

[0273] 实施例 60

[0274] 4-氧杂-17β-羧酸甲酯-雄甾-3-酮(175)的制备

[0275] 将 174(2.0g, 5.99mmol)溶于 50mL 乙醇中,加入 40% NaOH 溶液 2.2mL,回流 1h,浓除大部分溶剂,倾入 200mL 碎冰水中,用 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>调 pH = 3 ~ 4,放置 1h,过滤,得白色固体 175(1.32g,69%)。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ :4.16 ~ 4.15(m, 0.15H, 5β-H), 3.96(dd,

0.85H,  $J = 11.96$  and  $4.27$  Hz,  $5\alpha$ -H), 1.00, 0.94 (s, 共 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.74 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3429, 1738, 1724, 1450, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 319.2 [M-H]<sup>-</sup>.

[0276] 实施例 61

[0277] 17 $\beta$ -(N-环丙基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -羰基-A-失碳-3,5-开裂-雄甾-3-酸 (177-1) 的制备

[0278] 具体操作同实施例 57, 投入 163-5 (0.71g), 得白色固体 177-1 (0.45g, 60%)。

[0279] 实施例 62

[0280] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N-环丙基氨基甲酰)-雄甾-3-酮 (IV 1) 的制备

[0281] 具体操作同实施例 58, 投入 177-1 (0.38g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 1 (0.25g, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 5.38 (br, 1H, NH), 4.16 (t, 0.3H,  $J = 2.54$  Hz,  $5\beta$ -H), 3.95 (dd, 0.7H,  $J = 11.93$  and  $4.25$  Hz,  $5\alpha$ -H), 2.70 (m, 1H, N-CH), 0.93 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.69 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 360.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0282] 实施例 63

[0283] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N-叔丁基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 2) 的合成

[0284] 具体操作同实施例 58, 投入 177-2 (0.50g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 2 (0.36g, 75%)。m. p.: 230-234 $^{\circ}\text{C}$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 5.1 (s, 1H, NH), 4.0 (dd, 1H,  $J = 12.00$  and  $4.20$  Hz,  $5\alpha$ -H), 1.4 (s, 9H, t-Bu), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.6 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 3445, 2967, 1732, 1390, 1013  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$ : 375 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 73.56, H 9.93, N 3.73; Found: C 73.87, H 9.86, N 3.48.

[0285] 实施例 64

[0286] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N,N-二乙基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 3) 的合成

[0287] 具体操作同实施例 58, 投入 177-3, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 3 (72%)。m. p.: 140-145 $^{\circ}\text{C}$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 4.0 (dd, 1H,  $J = 11.7$  and  $4.2$  Hz,  $5\alpha$ -H), 3.8 ~ 3.6 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.2 ~ 3.0 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.13 (t, 6H,  $J = 6.6$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 2970, 2848, 1730, 1487, 1050  $\text{cm}^{-1}$ ; EI-MS  $m/z$ : 375 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: C 73.56, H 9.93, N 3.73; Found: C 73.81, H 9.35, N 3.72.

[0288] 实施例 65

[0289] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N,N-二丙基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 4) 的制备

[0290] 具体操作同实施例 58, 投入 177-4 (0.42g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 4 (0.19g, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 3.96 (dd, 1H,  $J = 11.92$  and  $4.15$  Hz,  $5\alpha$ -H), 3.81 ~ 3.72 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 3.60 ~ 3.50 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 3.03 ~ 2.93 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 2.84 ~ 2.77 (m, 1H, N-CH<sub>2</sub>), 0.94 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, 6H,  $J = 7.34$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS  $m/z$ : 404.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0291] 实施例 66

[0292] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N,N-二丁基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 5) 的合成

[0293] 具体操作同实施例 58, 投入 177-5, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 5 73%。m. p.: 60-65 $^{\circ}\text{C}$ ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 3.9 (dd, 1H,  $J = 11.7$  and  $3.9$  Hz,  $5\alpha$ -H), 3.82 ~ 3.7 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 3.62 ~ 3.5 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>),

0.7 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm ; IR (KBr) v : 3481, 2972, 1742, 1478, 897 cm<sup>-1</sup> ; EI-MS m/z : 431 (M<sup>+</sup>) ; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>3</sub> : C 75.13, H 10.51, N 3.24 ; Found : C 75.52, H 10.65, N 2.987.

[0294] 实施例 67

[0295] 4-氧杂-17β-(N-环己基氨基甲酰)-雄甾-3-酮 (IV6, IV7) 的制备

[0296] 具体操作同实施例 58, 投入 177-6 (0.42g), 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 5 : 1 展开, 得淡黄色固体 IV6 (0.044g, 11%), 淡黄色固体 IV7 (0.17g, 42%)。Data for IV6 : m. p. 175 ~ 178 °C ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 5.16 (d, 1H, J = 7.77Hz, NH), 4.16 (t, 1H, J = 2.60Hz, 5β-H), 3.81 (m, 1H, N-CH), 1.00 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.70 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ; IR (KBr) v : 3437, 1724, 1645 cm<sup>-1</sup> ; ESI-MS m/z : 402.3 [M+H]<sup>+</sup> ; Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub> • 1/4H<sub>2</sub>O : C 73.98, H 9.74, N 3.45 ; Found : C 74.18, H 9.51, N 3.22. Data for IV7 : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 5.12 (d, 1H, J = 7.92Hz, NH), 3.95 (dd, 1H, J = 12.00 and 4.22Hz, 5α-H), 3.81 (m, 1H, N-CH), 0.94 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.69 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ; IR (KBr) v : 3427, 1735, 1647, 1529, 1049 cm<sup>-1</sup> ; ESI-MS m/z : 402.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0297] 实施例 68

[0298] 4-氧杂-17β-(N,N-二环己基氨基甲酰)-5α-雄甾-3-酮 (IV8) 的合成

[0299] 具体操作同实施例 58, 投入 177-8, 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV8 (73%)。m. p. : 246-250 °C ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 4.0 (dd, 1H, J = 11.76 and 3.75Hz, 5α-H), 3.7 (s, 1H, N-CH), 2.9 (s, 1H, N-CH), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm ; IR (KBr) v : 2969, 2820, 1734, 1231, 991 cm<sup>-1</sup> ; EI-MS m/z : 483 (M<sup>+</sup>) ; Anal. calcd for C<sub>31</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub> : C 76.97, H 10.21, N 2.90 ; Found : C 76.62, H 10.40, N 2.63.

[0300] 实施例 69

[0301] 4-氧杂-17β-(1-哌啶基甲酰)-5α-雄甾-3-酮 (IV9) 的合成

[0302] 具体操作同实施例 58, 投入 177-9, 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV9 (68%)。m. p. : 140-148 °C ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 4.0 (dd, 1H, J = 11.79 and 4.02Hz ; 5α-H), 3.55 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm ; IR (KBr) v : 2980, 2836, 1739, 1630, 1133 cm<sup>-1</sup> ; EI-MS m/z : 387 (M<sup>+</sup>) ; Anal. calcd for C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> : C 74.38, H 9.62, N 3.61 ; Found : C 74.52, H 9.788, N 3.253.

[0303] 实施例 70

[0304] 4-氧杂-17β-(1-吗啉基-甲酰)-5α-雄甾-3-酮 (IV10) 的制备

[0305] 具体操作同实施例 58, 投入 177-10 (0.41g), 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV10 (0.21g, 55%)。m. p. 161 ~ 171 °C ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 3.96 (dd, 1H, J = 11.98 and 3.97Hz, 5α-H), 3.65 ~ 3.46 (m, 8H, 吗啉环), 0.94 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.75 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ; ESI-MS m/z : 390.3 [M+H]<sup>+</sup> ; Anal. calcd for C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> • 1/4H<sub>2</sub>O : C 70.14, H 9.02, N 3.56 ; Found : C 70.07, H 8.83, N 3.47.

[0306] 实施例 71

[0307] 4-氧杂-17β-(N-苯基氨基甲酰)-5α-雄甾-3-酮 (IV 11) 的合成

[0308] 具体操作同实施例 58, 投入 177-11, 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 11, 收率 46%。m. p. : 208-215 °C ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ : 7.5 (d, 2H, J = 7.92Hz, 2', 6' -H), 7.3 (t, 2H, J = 7.77Hz, 3', 5' -H), 7.1 (m, 1H, 4' -H), 7.1 (s, 1H,

NH), 4.0 (dd, 1H,  $J = 11.6$  and  $3.63$  Hz,  $5\alpha$ -H), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 3322, 2969, 1736, 1440, 755 cm<sup>-1</sup>; EI-MS  $m/z$ : 395 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>: C 75.91, H 8.41, N 3.54; Found: C 76.31, H 8.87, N 3.28.

#### [0309] 实施例 72

[0310] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N-甲基苯基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 12) 的合成

[0311] 具体操作同实施例 58, 投入 177-12, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 12, 收率 56%。m. p.: 90-96 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.43 ~ 7.3 (m, 3H, 3', 4', 5'-H), 7.1 (d, 2H,  $J = 7.2$  Hz, 2', 6'-H), 4.1 (s, 1H,  $5\alpha$ -H), 3.3 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 2967, 1740, 1495, 1261, 705 cm<sup>-1</sup>; EI-MS  $m/z$ : 409 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>3</sub>: C 76.25, H 8.61, N 3.42; Found: C 75.92, H 8.92, N 3.10.

#### [0312] 实施例 73

[0313] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N,N-二苯基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 13) 的合成

[0314] 具体操作同实施例 58, 投入 177-13, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 13 (41%)。m. p.: 198-208 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.34 ~ 7.15 (m, 10H, Ar-H), 3.9 (dd, 1H,  $J = 12.0$  and  $4.2$  Hz,  $5\alpha$ -H), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 3061, 2939, 1731, 1397, 704 cm<sup>-1</sup>; EI-MS  $m/z$ : 471 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>: C 78.95, H 7.91, N 2.97; Found: C 78.57, H 8.03, N 2.91.

#### [0315] 实施例 74

[0316] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N-苯基-N-苯甲基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 14) 的制备

[0317] 具体操作同实施例 58, 投入 177-14 (0.50g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得 0.30g 白色固体 IV 14 (61%)。m. p. 108 ~ 111 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.29 ~ 7.24 (m, 5H, Ar-H), 7.22 ~ 7.16 (m, 3H, Ar-H), 6.92 ~ 6.00 (m, 2H, Ar-H), 4.97 (d, 1H,  $J = 14.22$  Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 4.71 (d, 1H,  $J = 14.16$  Hz, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.84 (dd, 1H,  $J = 12.02$  and  $4.35$  Hz,  $5\alpha$ -H), 0.90 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3442, 1733, 1641, 1220, 1050 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$ : 484.2 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>32</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O: C 78.45, H 8.07, N 2.86; Found: C 78.46, H 8.00, N 3.00.

#### [0318] 实施例 75

[0319] 4-氧杂-17 $\beta$ -(N,N-二苄基氨基甲酰)-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 15) 的合成

[0320] 具体操作同实施例 58, 投入 177-15, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 15 (65%)。m. p.: 74-78 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.4 ~ 7.0 (m, 10H, Ar-H), 5.4 (d, 2H,  $J = 14.7$  Hz, N-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.9 (d, 2H,  $J = 10.1$  Hz, N-CH<sub>2</sub>-Ar), 4.0 (dd, 1H,  $J = 11.79$  and  $4.02$  Hz,  $5\alpha$ -H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 2941, 2846, 1736, 1494, 699 cm<sup>-1</sup>; EI-MS  $m/z$ : 499 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>: C 79.32, H 8.27, N 2.80; Found: C 78.93, H 8.324, N 2.429.

#### [0321] 实施例 76

[0322] 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(对甲基苯基)氨基甲酰]-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 16) 的合成

[0323] 具体操作同实施例 58, 投入 177-16, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 16 (52%)。m. p.: 226-230 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ : 7.4 (d, 2H,  $J$

= 8.28Hz, 2', 6' -H), 7.1 (d, 2H, J = 8.16Hz, 3', 5' -H), 6.9 (s, 1H, NH), 4.0 (dd, 1H, J = 11.79 and 3.93Hz, 5 $\alpha$  -H), 2.3 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR(KBr)  $\nu$ : 3377, 2981, 1716, 1259, 815 cm<sup>-1</sup>; EI-MS m/z: 409 (M<sup>+</sup>); Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O: C 76.25, H 8.61, N 3.42; Found: C 76.61, H 8.92, N 3.23.

[0324] 实施例 77

[0325] 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(2,3-二甲基苯基)氨基甲酰]-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 17) 的制备

[0326] 具体操作同实施例 58, 投入 177-17 (0.44g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开, 得淡黄色固体 IV 17 (0.23g, 53%)。m. p. 175 ~ 178 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.56 (d, 1H, J = 7.86Hz, 6' -H), 7.09 (d, 1H, J = 7.68Hz, Ar-H), 6.98 (d, 1H, J = 7.53Hz, Ar-H), 3.97 (dd, 1H, J = 11.91 and 4.05Hz, 5 $\alpha$  -H), 2.30 (s, 3H, 3' -CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, 2' -CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.81 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z: [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O: C 75.00, H 8.80, N 3.24; Found: C 75.17, H 8.49, N 3.03.

[0327] 实施例 78

[0328] 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酰]-雄甾-3-酮 (IV 18, IV 19) 的制备

[0329] 具体操作同实施例 58, 投入 177-18 (0.44g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开, 得淡黄色固体 IV 18 (0.064g, 15%), 淡黄色固体 IV 19 (0.21g, 50%)。Data for IV 18: m. p. 114 ~ 117 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.41 (d, 2H, J = 8.97Hz, 2', 6' -H), 6.98 (brs, 1H, N-H), 6.84 (d, 2H, J = 9.00Hz, 3', 5' -H), 4.17 (m, 1H, 5 $\beta$  -H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.01 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.78 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3417, 1724, 1680, 1512, 1242 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z: 448.2 [M+K]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 1/4H<sub>2</sub>O: C 72.64, H 8.27, N 3.26; Found: C 72.52, H 8.00, N 3.08. Data for IV 19: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 7.39 (d, 2H, J = 8.94Hz, 2', 6' -H), 6.84 (d, 2H, J = 9.00Hz, 3', 5' -H), 3.97 (dd, 1H, J = 11.91 and 4.10Hz, 5 $\alpha$  H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.77 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>).

[0330] 实施例 79

[0331] 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(2-甲氧基苯基)氨基甲酰]-雄甾-3-酮 (IV 20, IV 21) 的制备

[0332] 具体操作同实施例 58, 投入 177-20 (0.44g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=4:1 展开, 得淡黄色固体 IV 20 (0.043g, 10%), 淡黄色固体 IV 21 (0.17g, 40%)。Data for IV 20: m. p. 193 ~ 195 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 8.39 (dd, 1H, J = 7.78 and 1.44Hz, 6' -H), 7.65 (brs, 1H, N-H), 7.05 ~ 6.92 (m, 2H, 3', 4' -H), 6.87 (dd, 1H, J = 7.89 and 1.51Hz, 5' -H), 4.17 (t, 1H, J = 2.79Hz, 5 $\beta$  -H), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$ : 3431, 1736, 1670, 1521 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z: 426.3 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C 73.41, H 8.23, N 3.29; Found: C 73.23, H 8.07, N 3.24. Data for IV 21: m. p. 200 ~ 202 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 8.38 (dd, 1H, J = 7.83 and 1.64Hz, 6' -H), 7.65 (brs, 1H, N-H), 7.05 ~ 6.92 (m, 2H, 3', 4' -H), 6.86 (dd, 1H, J = 7.90 and 1.54Hz, 5' -H), 3.97 (dd, 1H, J = 11.93 and 4.18Hz, 5 $\alpha$  H), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.75 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); Anal. calcd for C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C 73.41, H 8.23, N 3.29; Found: C 73.18,

H 8.07, N 3.17.

[0333] 实施例 80

[0334] 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(4-氯苯基)氨基甲酰]-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 22, IV 23) 的制备

[0335] 具体操作同实施例 58, 投入 177-22 (0.45g), 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得淡黄色固体 IV 22 (0.24g, 55%), IV 23 (0.12g, 27%)。Data for IV 22 : m. p. 193 ~ 196 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  : 7.48 ~ 7.43 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.28 ~ 7.25 (m, 2H, 3', 5'-H), 6.97 (s, 1H, N-H), 3.96 (dd, 1H, J = 11.94 and 4.17 Hz, 5 $\alpha$ -H), 0.93 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ; IR (KBr)  $\nu$  : 3430, 3356, 1710, 1686, 1525  $\text{cm}^{-1}$  ; ESI-MS m/z : 430.2 [M+H]<sup>+</sup> ; Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>3</sub> : C 69.85, H 7.46, N 3.26 ; Found : C 69.41, H 7.63, N 2.91. Data for IV 23 : m. p. 140 ~ 143 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  : 7.50 ~ 7.49 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.29 ~ 7.25 (m, 2H, 3', 5'-H), 4.18 ~ 4.15 (m, 1H, 5 $\beta$ -H), 1.00 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.75 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ; IR (KBr)  $\nu$  : 3427, 3274, 1735, 1209  $\text{cm}^{-1}$  ; ESI-MS m/z : 430.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0336] 实施例 81

[0337] 17 $\beta$ -[N-(对氟苯基)氨基甲酰]雄甾-4-烯-3-酮 (178) 的合成

[0338] 将 162 (0.5g, 1.58mmol) 溶于二氯甲烷 6mL 中, 降温至 0 $^{\circ}\text{C}$ , 加入 EDC·HCl (0.36g, 1.9mmol), 反应 30min, 将对氟苯胺 (0.45mL, 4.7mmol) 及 DMAP (0.23g, 1.9mmol) 混合溶于二氯甲烷 4mL 中, 滴加入反应之中, 滴毕, 将反应温度升至室温, 反应 4h。加水 10mL, 分出有机层, 水层用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 用 1N 盐酸、饱和 NaHCO<sub>3</sub>、饱和 NaCl 依次各洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋除溶剂, 得白色固体 178 (0.45g, 收率 70%)。EI-MS m/z : 409 (M<sup>+</sup>).

[0339] 实施例 82

[0340] 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(对氟苯基)氨基甲酰]-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 24) 的合成

[0341] 具体操作同实施例 58, 投入 177-24, 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 24 (46%)。m. p. : 250-254 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  : 7.5 (m, 2H, 2', 6'-H), 7.0 (t, 2H, J = 8.7 and 8.4 Hz, 3', 5'-H), 7.0 (s, 1H, NH), 4.0 (dd, 1H, J = 14.4 and 7.2 Hz, 5 $\alpha$ -H), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm ; IR (KBr)  $\nu$  : 3350, 2940, 1729, 1510, 975  $\text{cm}^{-1}$  ; EI-MS m/z : 413 (M<sup>+</sup>) ; Anal. calcd for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>3</sub> : C 72.61, H 7.80, N 3.39 ; Found : C 72.55, H 7.92, N 3.26.

[0342] 实施例 83

[0343] 4-氧杂-17 $\beta$ -{N-[2,5-二(三氟甲基)苯基]氨基甲酰}-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 25) 的合成

[0344] 具体操作同实施例 58, 投入 177-25, 柱层析, 用石油醚 / 乙酸乙酯 = 4 : 1 展开, 得白色固体 IV 25 (40%)。m. p. : 212-216 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$  : 8.8 (s, 1H, NH), 7.75 (d, 1H, J = 8.10 Hz, 3'-H), 7.5 (t, 2H, J = 9.00 and 8.40 Hz, 4', 6'-H), 4.0 (dd, 1H, J = 12.00 and 3.95 Hz, 5 $\alpha$ -H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm ; IR (KBr)  $\nu$  : 3455, 2937, 1741, 1468, 1132  $\text{cm}^{-1}$  ; EI-MS m/z : 531 (M<sup>+</sup>) ; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> : C 61.01, H 5.88, N 2.64 ; Found : C 60.80, H 6.27, N 2.49.



**[0345] 实施例 84**

**[0346]** 4-氧杂-17 $\beta$ -[N-(3,5-二氟甲基苯基)氨基甲酰]-5 $\alpha$ -雄甾-3-酮 (IV 26) 的制备

**[0347]** 具体操作同实施例 58, 投入 177-26 (0.55g), 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=5:1 展开, 得白色固体 IV 26 (0.32g, 60%)。m. p. 121 ~ 124 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$ : 8.04 (s, 2H, 2', 6' -H), 7.61 (s, 1H, 4' -H), 7.24 (brs, 1H, NH), 4.00 (dd, 1H, J = 12.00 and 4.20 Hz, 5 $\alpha$  -H), 0.97 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.81 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>); ESI-MS m/z : 530.2 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> · 1H<sub>2</sub>O : C 59.01, H 6.01, N 2.55; Found : C 59.03, H 5.85, N 2.40.

**[0348] 实施例 85**

**[0349]** 3-溴-17 $\beta$ -羧酸甲酯-雄甾-3,5-二烯 (179) 的制备

**[0350]** 将 162 (10g, 0.032mol) 溶于 52mL 冰醋酸中, 室温搅拌溶解, 滴加 PBr<sub>3</sub> (4.6mL, 0.048mol), 反应 30min, 析出固体。抽滤, 冰醋酸洗涤滤饼, 红外灯干燥, 得白色固体 179 (7.8g, 65%)。m. p. : 228-230 °C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  : 6.3 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.4 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 1.0 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.77 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; ESI-MS m/z : 378 [M-H]<sup>-</sup>.

**[0351] 实施例 86**

**[0352]** 3-溴代 N-[2,5-二(三氟甲基)苯基]雄甾-3,5-二烯-17 $\beta$ -甲酰胺 (180-1) 的合成

**[0353]** 具体操作同实施例 2, 得黄色固体 180-1 (20%)。EI-MS m/z : 590 (M<sup>+</sup>).

**[0354] 实施例 87**

**[0355]** 3-氰基-N-[2,5-二(三氟甲基)苯基]雄甾-3,5-二烯-17 $\beta$ -甲酰胺 (181-1) 的合成

**[0356]** 将 180-1 (0.8g, 1.35mmol) 溶于 15mL DMF 中, 加入氰化亚铜 (0.24g, 2.7mmol), 升温至 180 °C 反应 12h。冷却, 抽滤, 收集滤液, 倾倒入 60mL 水中, 搅拌, 静置, 抽滤, 红外灯干燥, 得深黄色固体 181-1 (0.45g, 62%)。ESI-MS m/z : 559 [M+Na]<sup>+</sup>.

**[0357] 实施例 88**

**[0358]** 17 $\beta$ -{N-[2,5-二(三氟甲基)苯基]氨基甲酰}雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 1) 的合成

**[0359]** 将 181-1 (0.45g, 0.84mmol) 溶于 10mL 乙醇中, 加入 20% NaOH 溶液 0.17mL, 升温至回流反应 6h。冷却, 减压旋除溶剂乙醇, 将产物溶于 10mL 水中, 2N 盐酸调节溶液 pH 值为 2, 析出固体, 抽滤, 红外灯干燥, 得黄色固体, 柱层析, 用石油醚/乙酸乙酯=2:1 展开, 得黄色固体 V 1 (0.2g, 43%)。m. p. : 280-284 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 12.0 (s, 1H, COOH), 9.4 (s, 1H, NH), 8.0 ~ 7.7 (m, 3H, Ar-H), 6.8 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.9 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.8 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$  : 3434, 2930, 1725, 1384, 1097 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS m/z : 554 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> : C 62.70, H 5.62, N 2.52; Found : C 62.84, H 5.384, N 2.318.

**[0360] 实施例 89**

**[0361]** 17 $\beta$ -{N-[3,5-二(三氟甲基)苯基]氨基甲酰}雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 2) 的合成

**[0362]** 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 2 (23%)。m. p. : 140-142 °C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO,

300MHz)  $\delta$  :10.2 (s, 1H, COOH), 8.4 (s, 1H, NH), 7.73 ~ 7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.3 (s, 1H, Ar-H), 6.8 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.7 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.7 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$  : 3357, 2941, 1670, 1436, 1134 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$  : 554 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> : C 62.70, H 5.62, N 2.52; Found : C 62.95, H 5.298, N 2.309.

[0363] 实施例 90

[0364] 17 $\beta$ -[N-(2-甲基-4-羧基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 3) 的合成

[0365] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 3 (35%)。m. p. : 294-296°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 9.0 (s, 1H, NH), 7.8 ~ 7.6 (m, 3H, Ar-H), 6.9 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.9 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 2.3 (s, 3H, Ar-H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.7 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$  : 3439, 2967, 2200, 1681, 1292 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$  : 476 [M-H]<sup>-</sup>; Anal. calcd for C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> : C 72.93, H 7.39, N 2.93; Found : C 73.27, H 7.71, N 2.54.

[0366] 实施例 91

[0367] 17 $\beta$ -[N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 4) 的合成

[0368] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V4 (24%)。m. p. : 194-196°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 9.4 (s, 1H, NH), 7.5 (d, 2H, J = 8.67 Hz, 2', 6' -H), 6.9 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3', 5' -H), 6.7 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.7 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 3.7 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.7 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$  : 3414, 2940, 1661, 1511, 1234 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$  : 450 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> : C 74.80, H 7.85, N 3.12; Found : C 74.55, H 8.117, N 2.755.

[0369] 实施例 92

[0370] 17 $\beta$ -[N-(4-氯-3-三氟甲基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 5) 的合成

[0371] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 5 (13%)。m. p. : 158-164°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 10.0 (s, 1H, COOH), 8.2 (s, 1H, NH), 7.9 (d, 1H, J = 8.7 Hz, 2' -H), 7.7 (d, 1H, J = 8.67 Hz, 5' -H), 7.3 (m, 1H, 6' -H), 6.7 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.7 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.7 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$  : 3339, 2940, 1659, 1413, 1173 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$  : 523 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> : C 64.43, H 5.99, N 2.68; Found : C 64.55, H 5.776, N 2.556.

[0372] 实施例 93

[0373] 17 $\beta$ -[N-(3-三氟甲基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 6) 的合成

[0374] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 6 (17%)。m. p. : 140-142°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 9.9 (s, 1H, NH), 8.1 (s, 1H, 2' -H), 7.8 (d, 1H, J = 8.01 Hz, 6' -H), 7.5 ~ 7.3 (m, 2H, 4', 5' -H), 6.7 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 5.7 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H), 0.9 (s, 3H, 19-CH<sub>3</sub>), 0.7 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>) ppm; IR (KBr)  $\nu$  : 3342, 2937, 1661, 1333, 698 cm<sup>-1</sup>; ESI-MS  $m/z$  : 488 [M+H]<sup>+</sup>; Anal. calcd for C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> : C 68.98, H 6.62, N 2.87; Found : C 68.56, H 7.173, N 2.952.

[0375] 实施例 94

[0376] 17 $\beta$ -(N-苯基氨基甲酰)雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 7) 的合成

[0377] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 7 (24%)。m. p. : 138-140°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$  : 9.5 (s, 1H, NH), 7.6 (d, 2H, J = 7.89 Hz, 2', 6' -H), 7.3 (t, 2H, J = 7.53 Hz, 3',

5'-H), 7.0 (t, 1H,  $J = 7.26\text{Hz}$ , 4'-H), 6.7 (s, 1H,  $C_4\text{-H}$ ), 5.7 (s, 1H,  $C_6\text{-H}$ ), 0.9 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.7 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 3474, 2936, 1661, 1439, 753  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ : C 77.29, H 7.93, N 3.34; Found: C 77.20, H 7.66, N 3.74.

#### [0378] 实施例 95

[0379] 17 $\beta$ -[N-(2-氰基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 8) 的合成

[0380] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 8 (15%)。m. p.: 175-180 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 12.1 (s, 1H, COOH), 11.9 (s, 1H, NH), 8.1 (d, 1H,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6'-H), 7.8 (m, 1H, 5'-H), 7.6 (d, 1H,  $J = 7.52\text{Hz}$ , 3'-H), 7.4 (m, 1H, 4'-H), 6.9 (s, 1H,  $C_4\text{-H}$ ), 5.9 (s, 1H,  $C_6\text{-H}$ ), 0.85 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.6 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 3457, 2938, 1672, 1610, 774  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 443  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/4\text{CH}_3\text{OH}$ : C 74.97, H 7.35, N 6.19; Found: C 75.06, H 7.831, N 5.986.

#### [0381] 实施例 96

[0382] 17 $\beta$ -[N-(2,5-二甲基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V 9) 的合成

[0383] 具体操作同实施例 88, 得黄色固体 V 9 (28%)。m. p.: 200-205 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300 MHz)  $\delta$ : 12.1 (s, 1H, COOH), 8.9 (s, 1H, NH), 7.15 (s, 1H, 6'-H), 7.08 (d, 1H,  $J = 7.68\text{Hz}$ , 3'-H), 6.94 (s, 1H,  $C_4\text{-H}$ ), 6.9 (d, 1H,  $J = 7.53\text{Hz}$ , 4'-H), 5.85 (s, 1H,  $C_6\text{-H}$ ), 2.3 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 2.2 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 0.9 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.8 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 2963, 2360, 1669, 1284, 804  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 446  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_3$ : C 77.82, H 8.33, N 3.13; Found: C 77.71, H 7.895, N 3.056.

#### [0384] 实施例 97

[0385] 17 $\beta$ -[N-(2-甲氧基苯基)氨基甲酰]雄甾-3,5-二烯-3-羧酸 (V10) 的合成

[0386] 具体操作参照化合物 V1 的合成, 得黄色固体 V10 (26%)。m. p.: 232-235 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 300MHz)  $\delta$ : 12.1 (s, 1H, COOH), 8.4 (s, 1H, NH), 7.9 (d, 1H,  $J = 8.07\text{Hz}$ , 6'-H), 7.1 ~ 6.9 (m, 3H, 3', 4', 5'-H), 6.9 (s, 1H,  $C_4\text{-H}$ ), 5.9 (s, 1H,  $C_6\text{-H}$ ), 3.8 (s, 3H, O- $\text{CH}_3$ ), 0.9 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.7 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ) ppm; IR (KBr)  $\nu$ : 3425, 2946, 1673, 1483, 741  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 448  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; Anal. calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ : C 74.06, H 7.88, N 3.08; Found: C 73.68, H 8.135, N 2.738.

#### [0387] 实施例 98

[0388] 3-溴-17 $\beta$ -(叔丁基氨基甲酰)-雄甾-3,5-二烯 (182) 的制备

[0389] 将 163-1 (1.5g, 4.0mmol) 溶于 8mLHOAc 中, 滴加  $\text{PBr}_3$  (0.39mL), 10min 内加完, 反应 30min, 析出桔黄色固体 182 (1.47g, 85%)。m. p. 182 ~ 184 $^{\circ}\text{C}$  (文献<sup>[3]</sup> m. p. 184 ~ 186 $^{\circ}\text{C}$ )。

#### [0390] 实施例 99

[0391] 3-腈基-17 $\beta$ -(叔丁基氨基甲酰)-雄甾-3,5-二烯 (183) 的制备

[0392] 将 182 (2.15g, 4.96mmol) 溶于 55mLDMF 中, 加入 CuCN (0.90g), 加热到 140 $^{\circ}\text{C}$ , 反应 6h, 冷却, 倾入到 500mL 碎冰水中, 过滤, 干燥, 加入 10mL 热丙酮, 过滤, 浓缩除去一半体积, 放冰箱静置, 析出淡黄色固体 183 (1.52g, 81%)。m. p. 193 ~ 195 $^{\circ}\text{C}$ 。(文献<sup>[4]</sup> m. p. 195 ~ 197 $^{\circ}\text{C}$ )。

#### [0393] 实施例 100

[0394] 2-(5-1H-四氮唑)-17 $\beta$ -(N-叔丁基氨基甲酰)-雄甾-3,5-二烯 (VI 1) 的制备

[0395] 将 183 (0.7g, 1.84mmol) 溶于 15mL DMF 中, 加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0.19g),  $\text{NaN}_3$  (0.38g), 加热到  $150^\circ\text{C}$ , 反应 48h, 冷却, 加入 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶液 1mL, 搅拌 1h, 将其倾入到 200mL 碎冰水中, 过滤, 得土黄色固体 VI1 (0.26g, 29%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$ : 7.06 (s, 1H, 4-H), 5.79 (s, 1H, 6-H), 5.23 (s, 1H, N-H), 1.38 (s, 9H, tBu), 0.99 (s, 3H, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.74 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ); IR (KBr)  $\nu$ : 3442, 1647, 1606, 1547, 1385, 1227  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-MS  $m/z$ : 422.3  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。