[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1135221A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94194213.9

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1996 年 11 月 6 日

C07J 41/00

[22]申请日 94.9.23

[30]优先权

[32]93.9.24 [33]US[31]126,293

[86]国际申请 PCT/US94/10780 94.9.23

[87]国际公布 WO95/08559 英 95.3.30

[85]进入国家阶段日期 96.5.20

[71]申请人 普罗克特和甘保尔公司

地址 美国俄亥俄州

[72]发明人 C·N·俞 G·Y·热纳因

R·布约

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

A61K 31/56 A61K 31/58

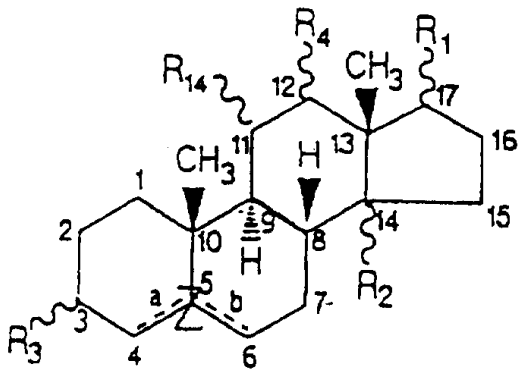
A61K 31/585

权利要求书 9 页 说明书 122 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新颖的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物

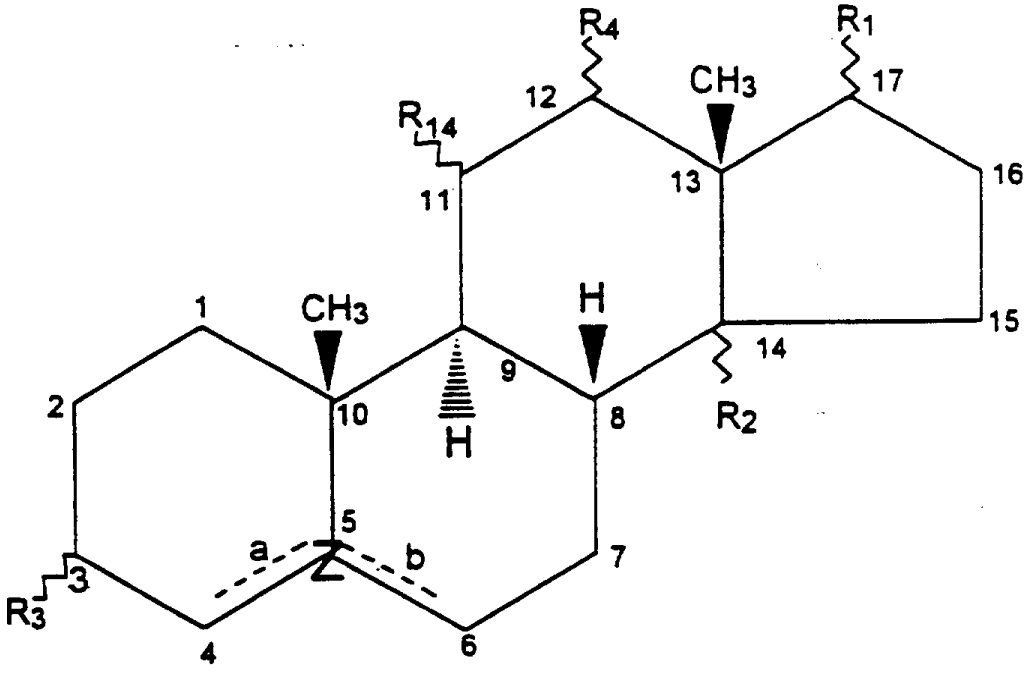
[57]摘要

本发明涉及通式（I）含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物和它的药学上可接受的盐或酯，其中 R_1、R_2、R_3、R_4 和 R_{14} 的定义参见说明书，R_3 是含氨基甲酸乙酯的基团。



权 利 要 求 书

1. 一种含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物和它的药物上可接受的盐或酯，其特征在于它们具有下列通式：



其中

a)R_1 是

(i)$COOR_5$，其中

R_5 是氢；1—6 个碳的低级烷基；含 2—6 个被氨基取代的碳原子的 1—6 个低级烷基；芳烷基或芳杂烷基或碳环，较好的是 1—6 个碳低级烷基；或

(ii)CH R_6OH，其中

R_6 是氢原子或 1—6 个碳原子低级烷基；或

(iii)COR‴，其中 R‴是氢；1—6 个碳低级烷基；氨基；1—6 碳低级烷基取代的氨基；或二烷氨基；或

(iv)CH R_6NHY，其中 Y 是氢或 1—6 个碳低级烷基；或

(v)5—元或 6—元 α—或 β—未取代内酯环；较好的是 $COOR_5$，

b) R_2 是

(i)—N R_7 R_8，其中

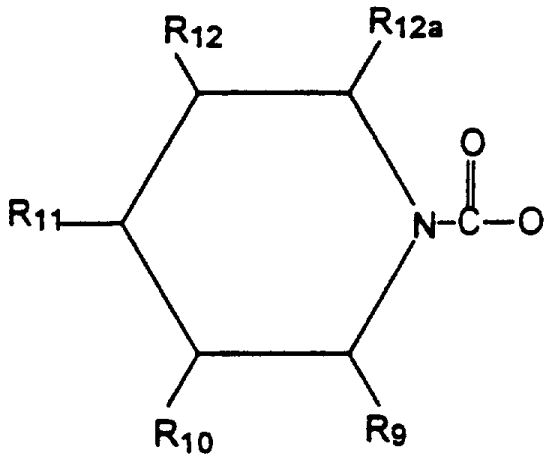
R_7 和 R_8 可相同或不同，为氢原子或 1—6 个碳低级烷基；或

(ii)OH；和

c)

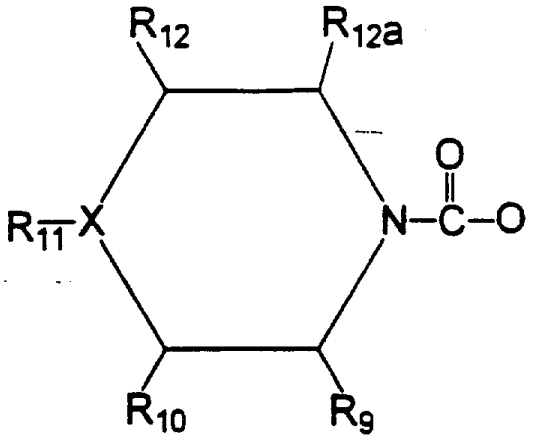
R_3 是

(i)含氨基甲酸乙酯部分，其中



R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和 R_{12a}可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷基氨基；或

(ii)含氨基甲酸乙酯的部分，其中



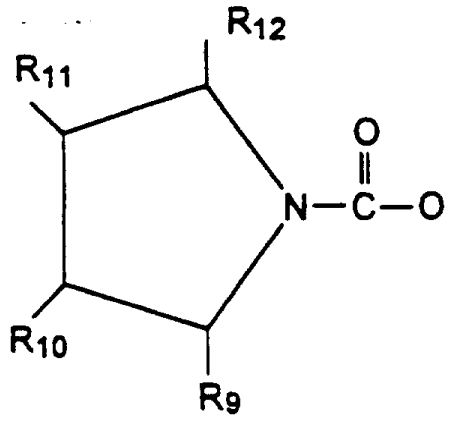
X 是 N R_{11}、O 或 S，较好的是 O；R_9、R_{10}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{11}是氢；1—6 个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；较好的是氢；羟基；羟基一烷基和乙酰氧基；进一步的是，当 X 是 O 或 S，所述的 O 或 S 未取代，

(iii)含氨基甲酸乙酯部分，其中



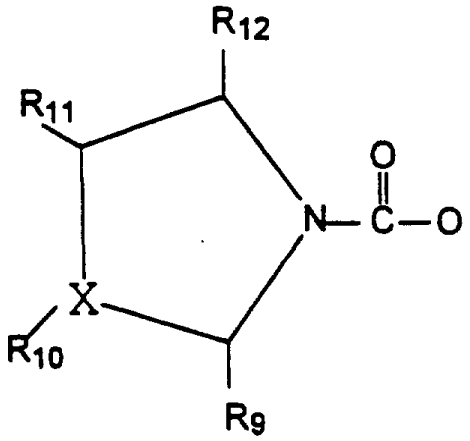
其中 X 可为 O 或 S；R′R″各自选自氢；取代或未取代的直链、支链或环状的 1—6 个碳低级烷基；烷氨基烷基；芳烷基；芳杂基烷基；芳基；芳杂基；取代的或未取代的碳环；取代或未取代的饱和的杂环或取代或未取代的芳杂环；进一步的是所述的取代基选自羟基；氨基；烷氧基；1—6 个碳的低级烷基；较好的是氢或支链的 1—6 个碳低级烷基；氨基；芳杂基；芳基；饱和的杂环；羟基烷基；烷氨基烷基；芳烷基或芳杂烷基；或

(iv)含氨基甲酸乙酯的部分，其中



R_9、R_{10}、R_{11}和 R_{12}可相同或不同，为氢；1—6 个碳的低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷基氨基；较好的使氢；羟基；羟基烷基；乙酰氧基和苯基；或

(v)含氨基甲酸乙酯部分，其中



X 是 N R_{10}、O 或 S，R_9、R_{11}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{10}是氢；1—6 个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；较好的是氢；羟基；羟烷基；乙酰氧基和苯基；进一步的是，当 X 是 O 或 S，所述的 O 或 S 未取代，和

d)R_4 是

(i)OH，或

(ii)H，或

(iii)OR_{13}，其中 R_{13} 是单糖残基；乙酰氧基；苯甲酸基；芳烷基或芳杂基烷基；和

e) R_{14} 是

(i)OH，或

(ii)H，或

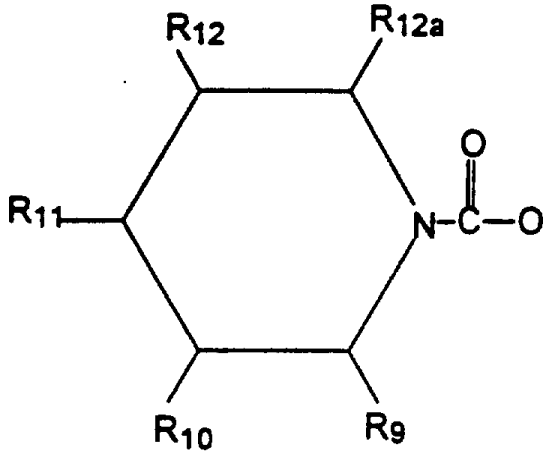
(iii)OR_{13}，其中 R_{13} 是单糖残基；乙酰氧基；苯甲酸基；芳烷基或芳杂基烷基；和

f)Z 是

(i)—CH—，其中 a 和 b 是单键，或

(ii)=C，其中 a 或 b 中一个是双键。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 使 $COOR_5$，R_5 是 1—6 个碳低级烷基；R_2 是 NH_2；R_3 是含氨基甲酸乙酯的部分：



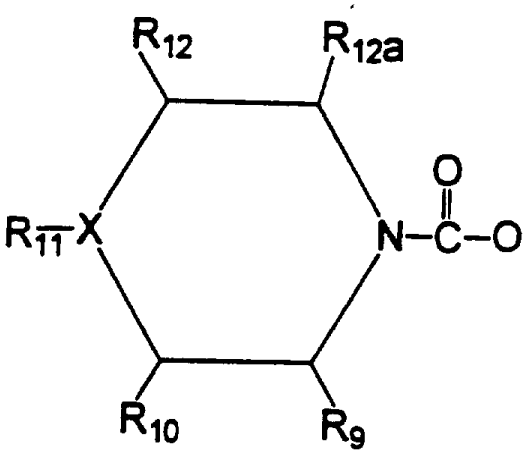
其中 R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12} 和 R_{12a} 可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷基氨基或芳基烷基氨基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R_9 是氢；R_{10} 是氢、羟基和乙酰氧基；R_{11}、R_{12} 和 R_{12a} 是氢。

4. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R_9 是氢；R_{10} 是氢；R_{11} 是氢、羟基烷基或氨基；R_{12} 是 1—6 个碳低级烷基或氢，R_{12a} 是氢。

5. 根据权利要求 1—4 之一所述的化合物，其中 R_1 是 $COOR_5$，

R_5 是 1—6 个碳低级烷基；R_2 是 NH_2；R_3 是含氨基甲酸乙酯的部分：



其中 X 是 N R_{11}、O 或 S，R_9、R_{10}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{11} 是氢；1—6 个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；进一步的是，当 X 是 O 或 S，所述的 O 或 S 未取代。

6. 根据权利要求 1—5 之一所述的化合物，其中 R_9 是氢；R_{10} 是氢；R_{11} 是 1—6 个碳低级烷基、苯基或羟基烷基；R_{12} 和；R_{12a} 是氢。

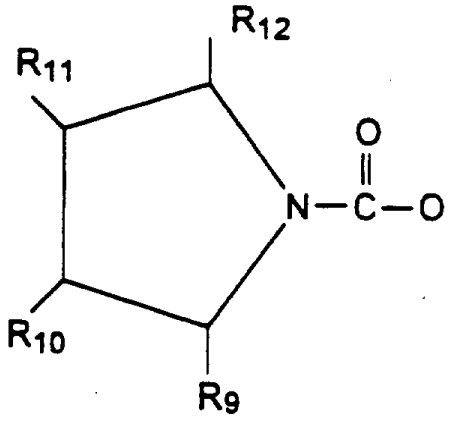
7. 根据权利要求 1—6 之一所述的化合物，其中 R_1 是 $COOR_5$，R_5 是 1—6 个碳低级烷基；R_2 是 NH_2；R_3 是含氨基甲酸乙酯的部分：



其中 X 可为 O 或 S；R′R″各自选自氢；取代或未取代的直链、支链或环状的 1—6 个碳低级烷基；烷氨基烷基；取代的或未取代的碳环；取代或未取代的饱和的杂环或取代或未取代的芳杂环；进一步的是所述的取代基选自羟基；氨基；烷氧基；1—6 个碳低级烷基；氨基；芳杂基；芳基；饱和的杂环；羟基烷基氨基；烷氨基烷基；芳烷基或芳杂烷基。

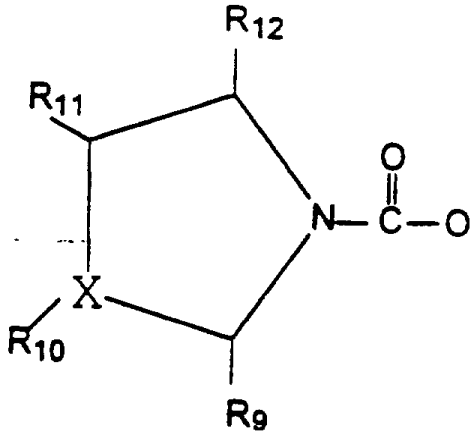
8. 根据权利要求 14 所述的化合物，其中 X 是 O；R″是氢；R′是取代、支链的 1—6 个碳低级烷基；较好的是其中 R_1 用羟基、烷氧基、或芳烷基取代。

9. 根据权利要求 1—8 之一所述的化合物，其中 R_1 是 $COOR_5$，R_5 是 1—6 个碳低级烷基；R_2 是 NH_2；R_3 是含氨基甲酸乙酯的部分：



其中 R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}：可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷氨基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R_1 是 $COOR_5$，R_5 是 1—6 个碳低级烷基；R_2 是 NH_2；R_3 是含氨基甲酸乙酯的部分：



其中 X 是 N R_{10}、O 或 S，R_9、R_{11}和 R_{12}：可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{10}是氢；1—6 个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷

基；芳基或芳杂基；进一步的是，当X是O或S，所述的O或S未取代。

11. 根据权利要求1—10之一所述的化合物，它选自：(3β,5β,14β,17β)—3—[[[[2—(乙酰氧基)—1—甲丙基]氨基]羰基]氧基]—14—氨基雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—3—[[[3—(乙酰氧基)—1—哌啶基]羰基]氧基]—14—氨基—N—甲基雄甾烷—17—羧酰胺氢氯化物；(3β(S),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[(3—羟基—1—哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β(R),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[(3—羟基—1—哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β(S),5β,14β,17β)—3—[[[[2—(乙酰氧基)—1—苯乙基]氨基]羰基]氧基]—14—氨基—N—甲基雄甾烷—17—羧酰胺氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(2—羟基—1—甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β(S),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(1—羟甲基—2—甲基丙基)氨基]硫代甲基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β(S),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(2—羟基—1—苯乙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(4—氨基苯基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(2—羟乙基)甲基氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[[2—羟基—3—(1—哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[[1—(羟甲基)—2—甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[[1—(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[4—(2—羟乙基)—1—哌嗪基]羰基]

氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物；(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物；14β－氨基－3β－[(4′－羟基－1′－哌啶基)羰基氧基]－20β－羟基－孕甾烷，二氢氯化物；14β－氨基－3β－[(4′－羟基－1′－哌啶基)羰基氧基]－20β－羟基－孕甾烷，二氢氯化物；14β－羟基－3β－[(4′－羟基－1′－哌啶基)羰基氧基]－卡烯－20(22)－内酯；12β,14β－二羟基－3β－[(4′－氨基－1′哌啶基)－羰基氧基]－卡烯－20(22)－内酯。

12. 一种药物组合物，其特征在于它包括安全有效量 15－95% 权利要求 1－11 之一所述的化合物，或它们的混合物，5－85%药物学上可接受的赋形剂，它选自 0－2%调味剂，0－50%助溶剂，0－5%缓冲液系统，0－2%表面活性剂；0－2%防腐剂；0－5%甜味剂；0－5%粘稠剂；0－75%填充料；0.5－2%润滑剂；1－5%滑移剂；4－15%崩解剂和 1－10%粘合剂。

13. 一种治疗患有充血性心力衰竭的人体或其它哺乳动物的方法，其特征在于它包括给所述的人体或其它哺乳动物使用安全有效量的前述权利要求之一所述的化合物或药物组合物。

说　明　书

新颖的含氨基甲酸乙酯的氨基甲酸族化合物

发明背景

本发明涉及新颖的含氨基甲酸乙酯的氨基甲酸族化合物。本发明也涉及含这些新颖化合物的药物组合物和用本发明化合物来治疗充血性心力衰竭(CHF)的方法。

充血性心力衰竭是一种进行性疾病，其中心脏逐渐不能提供合适的给外周组织释放合适的充氧血的心输出(CO)(即在一段时间里心脏泵出的血的体积)。当心脏开始衰竭时，身体的其它部分会补偿心输出的缺失，这类补偿机制逐渐导致已知为充血性心力衰竭的综合症。随着充血性心力衰竭的发展，会发生结构损伤和血液动力的损伤。这类的结构损伤宏观上表现为在心肌内心室肥大，微观上表现为心室壁内间隙和血管外周纤维化，心肌毛细管密度的减少和心肌细胞死亡。当心肌组织发生纤维化，由于使余下的富有生命力的的心肌细胞有了更大的工作负荷，这危及了心脏的功能。

从血液动力学上来说，心脏收缩期间(心脏循环的一个阶段，其中血液从心室射出)心衰竭使扩展力容量减少。因此需要更大的舒张末期(心循环的一个阶段，其中对心室填充)体积来进行给定水平的外周工作。在心脏衰竭中，由于工作容量和负荷的不配套导致的射出量减少会引起末端舒张压和肺毛细血管的压的上升。然后经常会产生肺部充血和外周水肿。对于病人的观察，随着充血性心力衰竭的发展，病人会有逐渐更恶化的疲劳和呼吸困难综合症。

充血性心力衰竭的有效治疗如在可能时需要决定它的病因学，因为一些充血性心力衰竭的病因学是它们治疗的独特形式。充血性

心力衰竭有各种病因，包括诸如冠状动脉病或心肌炎的心肌疾病；诸如二尖瓣脱垂或主动脉瓣狭窄；心包病；充血性心脏病；肺病；心律失常，高血压和糖尿病。例如，若充血性心力衰竭的病因是心肌炎或心律失常，可相应地用抗微生物药物或抗一心律失常药治疗来恢复病人的正常心脏功能。

但是，一旦对其它治疗没有应答的病因排除后，则开始下列三个方式中的一种或多种：1）使用影响肌收缩力的药物，如洋地黄，改善心脏的泵容量，2）通过休息和/或使用血管舒张药，如卡普托胺，减轻心脏的工作负担，和 3）通过低钠饮食或服用诸如噻嗪类药物的利尿药来控制钠和水潴留。充血性心力衰竭的治疗是根据病人的症状和对特定药物的耐受力而有个体差异。例如，一些病人对洋地黄毒性有较强的耐受力，而另一些患轻微综合症的病人可从利尿药受益，这有较大的治疗指数。此外，当前的明智者认为利尿药是充血性心力衰竭的第一线的药物，利尿治疗后应使用血管舒张药和洋地黄。也应当注意到，洋地黄对治疗患有充血性心力衰竭的病人最有效。一般可参见，Braunwald，Heart Disease：A Textbook of Cardiovascular Medicine，Vol.（第三版，19988），Chung，E.K.，Quick Reference to Cardiovascular Disease，第 27 章（第 2 版，1983）和 Fowler，N.O.，Cardiac Diagnosis and Treatment，第 12 章（第 2 版，1976）。

虽然洋地黄对于缓解与严重充血性心力衰竭的血液动力学问题有关的综合症是有用的，但它的治疗指数低，这限制了它的治疗用途。一般可参见，Braunwald，Heart Disease：A Textbook of Cardiovascular Medicine，Vol.（第三版，19988），Chung，E.K.，Quick Reference to Cardiovascular Disease，第 27 章（第 2 版，1983），Fowler，N.O.，Cardiac Diagnosis and Treatment，第 12 章（第 2 版，1976）和 Gilman，The Pharmacological Basis of Therapeutics，第 34 章（第 8 版，1990）。

伴随着洋地黄有关的毒性问题促进了研究者们对更安全心脏活性化合物的开发。在下列专利中揭示了含对心脏有活性甾族核的化合物:世界专利公开号 WO07/0416787/04167,(Chiodini 等,1987年7月16日公开)揭示了在3—位被氨基糖残留基取代的氨基苷甾族衍生物,以及在14—位有乙缩醛连接。该公开文本揭示该化合物可用来治疗高血压。法国专利2,642,973(Gaina ,1990年8月17日公开)揭示了似洋地黄样化合物,2,3—二氧基甲基—6—甲基—3—β—D—葡萄糖—毒毛旋花苷配基,它含有甾族核并在其3—位上用葡萄糖部分取代,17—位上用内酯部分取代,14—位用羟基取代。该专利揭示了该化合物在防止心功能不足的病理状态(已要求使用洋地黄)和防止由于动脉钙化引起的高血压的病理状态是有用的。Guina化合物也是一种正性的影响收缩力的药物、外周血管舒张剂和抗—心律失常药。世界专利公开 WO 87/04168(Chiodini 等,1987年7月16日公开)揭示了在3—位有烷基取代的氨基糖的氨基葡糖苷甾族,如2—氨基或2—烷氨基—2—脱氧—吡喃型己糖基(hexopyranosyl)、3—氨基或3—烷氨基—3—脱氧—吡喃型己糖基、3—氨基或3—烷氨基—3,6—二脱氧—吡喃型己糖基、3—氨基或3—烷氨基—2,3,6—三脱氧—吡喃型己糖基、4—氨基或4—烷氨基—2,4,6—三脱氧—吡喃型己糖基,在17—位上有环酰胺(内酰胺)。14—位用H取代。该化合物据说可用作抗高血压药。世界专利公开 WO 91/17176(Kenny 等,1991年,11月14日公开)揭示了用作增压剂的甾族葡萄糖苷,在3—位有糖部分,如戊糖、己糖或它们的结合;在17—位有内酯环;14—位用 OH、H 或 F、Cl、Br 或 NH_2 取代;DD 296,502 A5(Siemann 等,1991年12月5日授权)揭示了用来治疗心功能不全的甾族酰胺,其中3—位用磺酰氨基取代,17—位用5元或6—元内酯环取代;14—位用 OH 取代。美国专利 5,144,017(LaBella,1992年9月1日)揭示了作为心脏刺激剂有用的甾族化合

物。其中3—位用诸如β—D—葡萄糖苷、α—L—鼠李糖苷、三洋地黄糖苷的葡萄糖苤残基取代，17—位用乙酰氧基或氨基取代；14—位有OH基团；美国专利5,175,281(McCall，1992,12,29)揭示了用来治疗脊椎创伤、头损伤和继发性的脑血管痉挛，防止对心肺恢复的损伤和心血管梗塞的嘧啶基哌嗪基甾族化合物，其中3—位是OH、CH_3O、COOH或苯甲酸，14—位是H，17—位是杂环胺。DD 256,134 A1(Wunderwakd等，1988年4月27日授权)揭示了制备心活性甾族化合物的方法，其中甾族分子式的3—位被吗啡甲酰基氧基取代，17—位被内酯环取代；14—位用OH、H或烯烃取代。所述的化合物据称对于增加心脏收缩性是有用的。日本4—290899(Ichikawa等，1992年10月15日特开昭)揭示了强心的甾族化合物，其中甾族核的3—位被寡糖取代；所述的寡糖由三个吡喃型葡萄糖基部分构成，14—位用OH取代；17—位用内酯环取代。Templeton等在36 J. Med. Chem. 42—45(1993)揭示了14—羟基—21—去甲—5β,14β—Y孕甾烷和5β,14β—孕甾烷C—3α—L—鼠李糖苷和三—β—D—洋地黄糖苷的合成。据报道所述的化合物是有效的强心药。这些具有C—17β$COCH_2OH$、CH_2OH、CO_2H、CO_2Me、CH_2NH_2或CH_2NO_2的衍生物与心肌的洋地黄受体识别点连接。Tepleton等在J. Chem. Sci. Perkin. Trans.，2503—2517(1992)揭示了20α—和20β—乙酰氨基—、氨基—、硝基—和羟基—3β—葡萄糖苷的合成(α—L—吡喃型鼠李糖苷和三—β—D—洋地黄糖苷)和具有C—20肟、腙和脒基基腙的14—羟基—5β,14β—孕甾烷的配基衍生物。这些化合物被认为是有效的强心药。Adeoti,S. B.等在12Tetrahedro letters，3717—3730(1989)揭示了向甾族分子式中引入14β—氨基官能团的方法。所述的方法可以制得心脏活性的14β—氨基—5β—孕甾烷—3β,20β二醇。

另外，血管紧张肽转换酶抑制剂(ACEI)已显示出可减少充血性

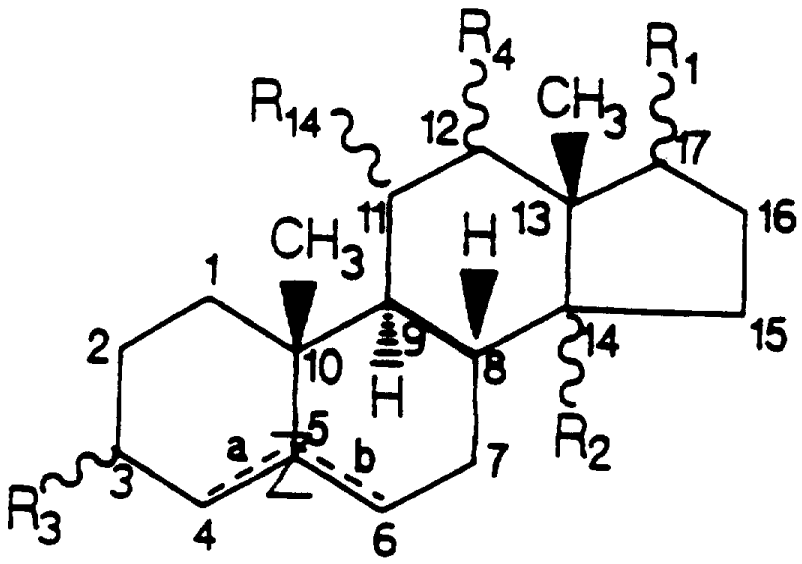
心力衰竭病人的死亡率。参见 Nicklas, J. M. 和 Pitt, B. 等(SOLVD 调查者)"Effect of Enalapril on Survival in patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure", N. Engl. J. Med. 325(5):293(1991)一文。

不论怎样,四百万人们仍患有充血性心力衰竭。诊断出充血性心力衰竭后的5年60%男性和45%女性死亡。这表明对充血性心力衰竭需要更好的疗法。参见 Parmley, W. W., "Pathophysiology and Current Therapy of Congestive Heart Failure" J. Am. Col. Cardiol. 13:771—785(1989); Francis, G. S. 等, "Congestive heart Failure: Pathophysiology and Therapy" Cardiovascular Pharmacology, 第三版(1990)。

已显示出14—氨基甾族化合物通过增加心脏收缩力来治疗充血性心力衰竭。这类化合物有增加心脏收缩力的治疗效力而无洋地黄的副作用。这些14—氨基甾族化合物在下列三个专利中述及,这里列出供参考:美国4,552,868(Jarreau 等,1985年11月12颁布),美国专利4,584,289(Jarreau 等,1986年4月22颁布)和美国专利4,885,280(Jarreau 等,1989年12月5颁布)。这三个专利叙述了具有增强收缩力活性的14—氨基甾族化合物。现已发现其中3—位用含氨基甲酸乙酯部分所取代的含氨基甲酸乙酯氨基甾族化合物是更有效的收缩力调节剂。所述的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物对新陈代谢有更大的耐受力,因此比现有技术的14—氨基甾族化合物有更长的收缩力调节活性的持续时间。

发明综述

含氨基甲酸乙酯氨基甾族化合物和药学上可接受的酸性盐或它的酯具有下列通式,其中:



a)R_1 是

(i)$COOR_5$，其中

R_5 是氢；1—6 个碳的低级烷基；含 2—6 个用氨基取代碳原子的 1—6 个碳低级烷基；芳烷基或芳杂烷基或碳环或

(ii)CH R_6OH，其中

R_6 是氢原子或 1—6 个碳原子低级烷基；或

(iii)COR‴，其中 R‴是氢；1—6 个碳低级烷基；氨基；1—6 碳低级烷基取代的氨基；或二烷氨基；或

(iv)CH R_6NHY，其中 Y 是氢或 1—6 个碳低级烷基；或

(v)5—元或 6—元 α—或 β—未取代内酯环；

b) R_2 是

(i)—N R_7 R_8，其中

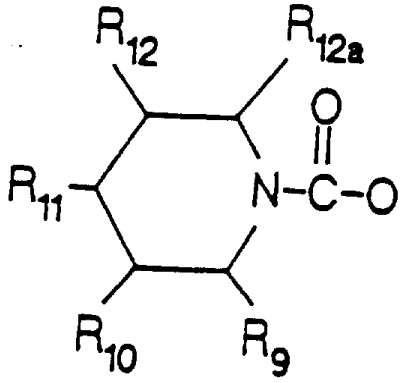
R_7 和 R_8 可相同或不同，为氢原子或 1—6 个碳低级烷基；或

(ii)OH；和

c)

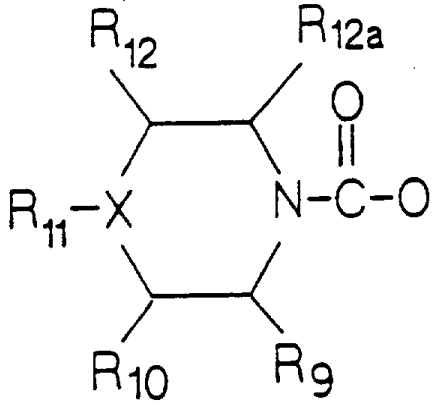
R_3 是

(i)含氨基甲酸乙酯部分，其中



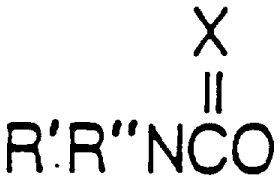
R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和 R_{12a}可相同或不同，为氢；1－6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷基氨基；或

(ii)含氨基甲酸乙酯的部分，其中



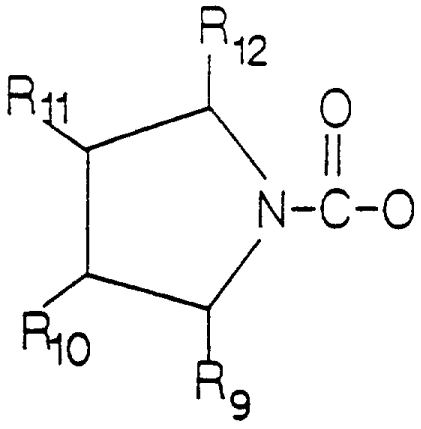
X 是 N R_{11}、O 或 S，R_9、R_{10}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1－6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{11}是氢；1－6 个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；进一步的是，当 X 是 O 或 S 时，所述的 O 或 S 未被取代，

(iii)含氨基甲酸乙酯部分，其中



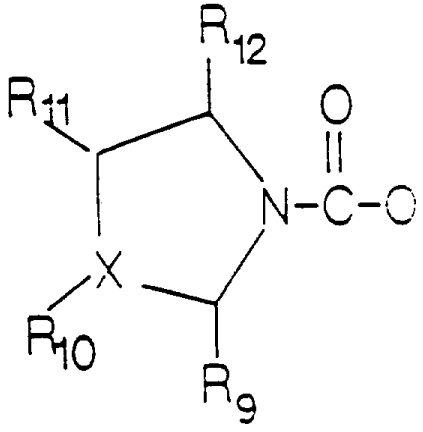
其中 X 可为 O 或 S;R′R″各自选自氢;取代或未取代的直链、支链或环状的 1—6 个碳低级烷基;烷氨基烷基;芳烷基;芳杂基烷基;芳基;芳杂基;取代的或未取代的碳环;取代或未取代的饱和的杂环或取代或未取代的芳杂环;进一步的是所述的取代基选自羟基;氨基;烷氧基;1—6 个碳的烷基;氨基;芳杂基;芳基;饱和的杂环;羟基烷基;烷氨基烷基;芳烷基或芳杂烷基;和

(iv)含氨基甲酸乙酯的部分,其中



R_9、R_{10}、R_{11}和 R_{12}可相同或不同,为氢;1—6 个碳的低级烷基;苯甲酸基;羟基;羟基烷基;乙酰氧基;氨基;苯基;烷氨基或芳烷基氨基;和

(v)含氨基甲酸乙酯部分,其中



X是NR_{10}、O或S以及R_9、R_{11}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1—6个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{10}是氢；1—6个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；进一步的是，当X是O或S时，所述的O或S未被取代，

d)R_4是

(i)OH，或

(ii)H，或

(iii)OR_{13}，其中R_{13}是单糖残基；乙酰氧基；苯甲酸基；芳烷基或芳杂基烷基；和

e) R_{14}是

(i)OH，或

(ii)H，或

(iii)OR_{13}，其中R_{13}是单糖残基；乙酰氧基；苯甲酸基；芳烷基或芳杂基烷基；和

f)Z是

(i)—CH—，其中a和b是单键，或

(ii)=C，其中a或b中一个是双键。

术语的使用和定义

下列是这里所用的术语的定义。

“氨基甾族化合物”是有在甾族核上有氨基的甾族环化合物。

“烷基”是有1—8个碳原子未取代或取代的、直链、支链或环状饱和烃链，较好的(除非另有说明)，有1—6个碳原子。较好的烷基包括，但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基；通过除去脂族烃的1个氢得到的单价基团；如甲基。低级烷基含有1—6个碳原子。

这里所用的“杂烷基”是未取代的或取代的有3—8元环的饱和

链，包括碳原子和一个或两个杂原子。

“链烯基”是未取代或取代的、直链或支链的有 2—8 个碳原子，较好的有 2—4 个碳原子，并至少有一个烯烃双键的烃链。

“炔基”是有 2—8 个碳原子，较好的有 2—4 个碳原子的未取代或取代的、直链或支链的有至少一个三键的烃链。

“乙酸盐”：含 CH_3COO- 的乙酸盐。

“乙酰氧基”：CH_3COO-。

“乙酰基”：CH_3CO-。

“糖苷配基”：葡萄糖苷的组份，如，植物色素，它不是糖。

这里所用的“碳环”是未取代或取代的、饱和、未饱和或芳族的烃环，一般含有 3—8 个原子，较好的有 5—7 个原子。

这里所用的“杂环”是未取代或取代的、饱和或不饱和由碳原子和一个或多个环中杂原子组成的芳环。杂环一般含有 3—8 个，较好的为 5—7 个原子。除非另作陈述，杂原子可独立地选自氮、硫和氧。

“芳基”是芳碳环。芳基包括，但不限于，苯基、甲苯基、二甲苯基、枯烯基和萘基；通过除去一个原子的衍生自芳烃的有机基团，如从苯中衍生出的苯基。

“芳杂基”是芳杂环。较好的芳杂基包括，但不限于，噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基和四唑基。

“烷氧基”是有烃链取代基的氧原子，其中烃链是烷基或烯基（如—O—烷基或—O—烯基）；“烷氧基”：是与氧连接的烷基；如甲氧基。较好的烷氧基包括，但不限于，甲氧基、乙氧基、丙氧基和烷氧基。

“羟基烷基”是有羟基取代基（如—OH）或其它取代基的取代烃链。较好的羟基烷基包括，但不限于，羟乙基、羟丙基、苯基羟烷基。

“羧基烷基”是有羧基取代基（如—COOH）和其它取代基的取代烃链。较好的羧基烷基包括羧甲基、羧乙基和它们的酸和酯。

“氨基烷基”是用胺部分(如 NH—烷基—)取代的烃链(如—烷基),如二甲氨基烷基。

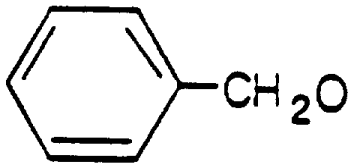
“烷氨基”是有一个或两个烷基取代基的氨基(如—N—烷基)。

“链烯基氨基”是有一个或两个链烯基取代基的氨基(如—N—链烯基)。

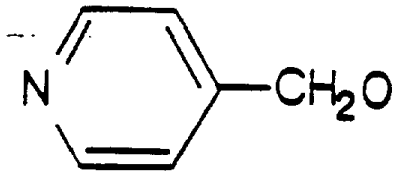
“炔氨基”是有一个或两个炔基取代基的氨基(如—N—炔基)。

“烷亚氨基”是有一个或两个烷基取代基的亚氨基(如—N=烷基)。

“芳烷基氧基”是有“芳烷基”取代基的氧原子,如苯基甲氧基、苯基亚甲基氧基



“芳杂基烷氧基”是有“芳杂基烷基”取代基的氧原子,如



“芳烷基”是用芳基取代的烷基部分。较好的芳烷基包括苄基和苯乙基。

“杂芳烷基”是用芳杂基取代的烷基部分。

“芳氨基”是用芳基取代的氨基部分(如—NH—芳基)。

芳氧基”是用芳基取代的氧原子(如—O—芳基)。

“酰基”或“羰基”是通过从羧酸上除去羟基得到的部分(如 R—

C(=O)—)。较好的烷基酰基包括，但不限于，乙酰基、丙酰基和丁酰基。

“酰基氧基”：是有酰基取代基的氧原子（如—O—酰基）；例如，—O—(C=O)烷基。

“酰氨基”：是有酰基取代基的氨基部分（如—N—酰基）；例如，—NH—(C=O)—烷基。

“苯甲酸基”：苯甲酰氧基。

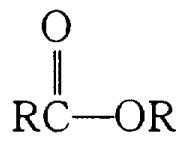
“苯甲酰基”：衍生自苯甲酸的芳基残基 C_6H_5CO-。

“苯甲酰氧基”：苯甲酸基，衍生自苯甲酸的残基 C_6H_5COO-。

“氨基甲酸盐（或酯）”：氨基甲酸的盐；它含 $-NCO_2$ 残基，该技术领域也称为“氨基甲酸乙酯”或氨基甲酸酯。

“羧基”：酸性羧基基团的前缀。

“酯”：从醇（碱）和有机酸通过消除水形成的有机盐；羧酸的官能团衍生物是通过简单的水解而转化为羧酸的化合物。最常见的这类衍生物是酯，其中羟基被烷氧基取代；



“糖苷”：糖与另一个物质的天然化合物。它可水解成糖加上一个要素：（如松柏苷得到葡萄糖加上作为要素的松柏醇；葡萄糖苷得到葡萄糖，果糖苷得到果糖，半乳糖苷得到半乳糖，等；碳水化合物的环状乙缩醛）。

“卤代”、“卤素”或“卤化物”是氯、溴、氟或碘原子残基。较好的卤化物是氯化物、溴化物和氟化物。

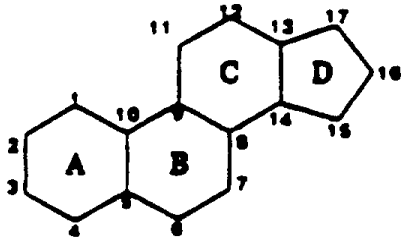
“内酯”：从酸的羟基和羧基失去一分子水形成的羟基羧酸的内酯，其特征在于环中有羰基—氧基—OCO—，分类根据羟基在母体酸中的位置；为环状的酯。

“药学上可接受的”盐是在任何酸性基团（如羧酸基）上形成的阳

离子盐，或在任何碱性基团（如氨基）上形成的阴离子盐。许多这类盐是现有技术中已知的，如世界专利公开 87/05297（Johnston 等，1987，9，11 公开），这里列出供参考。较好的阳离子盐包括碱金属盐（如钠盐和钾盐），和碱土金属盐（如镁盐和钙盐）。较好的阴离子盐包括卤化物盐（如氯化物）。

“盐”：从酸和碱反应中得到的物质；金属（正）和非金属（负）基团：M·OH（碱）+HX（酸）=MX（盐）+H_2O（水）。

“甾族核”：包括甾醇、胆汁酸、强心葡萄糖苷、皂草苷和性激素的类脂类化合物的统称。



“取代基”：取代母体化合物的氢的任何原子或基团。

“取代”：用取代基代替化合物的一个元素或基团。

“被取代的”：适用于已经进行取代反应化合物。

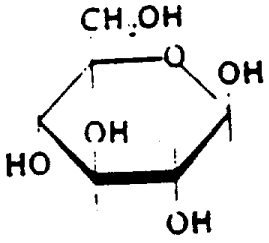
“取代反应”：分子式（一般是有机分子式）中原子或基团 变换为另一个的反应。

取代基本身可被取代。这类取代反应可被一个或多个取代基取代。这类取代基包括，但不限于，C. Hansch 和 A. Leo 在 Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979) 一文中所述的，这里列出供参考。较好的取代基包括，但不限于，烷基、链烯基、烷氧基、羟基、氧基、氨基、氨基烷基（如氨甲基等）、氰基、卤素、羧基、烷氧基乙酰基（如羧基乙氧基等）、硫醇基、芳基、环烷基、芳杂基、环杂烷基（如哌啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基等）、亚

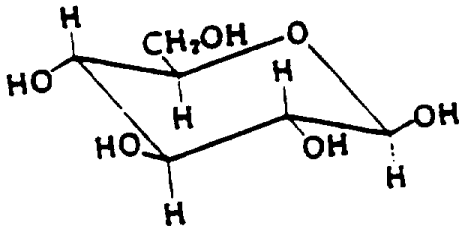
氨基、硫代、羟基烷基、芳氧基、芳烷基和它们的结合。

“单糖”：单键的糖部分；如己糖、2—脱氧葡萄糖、6—脱氧己糖、2,6—二脱氧己糖等、鼠李糖、葡萄糖、阿拉伯糖、洋地黄糖、果糖、半乳糖、吡喃型鼠李糖、吡喃型己糖、6—脱氧葡萄糖、4,6—二脱氧—吡喃型葡萄糖、甘露糖、磁麻糖、木糖、来苏糖、核糖、毛地黄糖、4—氨基—2,4,6—三脱氧来苏糖基吡喃糖型己糖、4—氨基—4,6 二脱氧吡喃糖型葡萄糖、4—甲氧基、4,6—二脱氧吡喃糖型鼠李糖。

单糖残留物可用环或椅式构型来表示。例如葡萄糖(一种单糖)可用下列来表示：



“环”



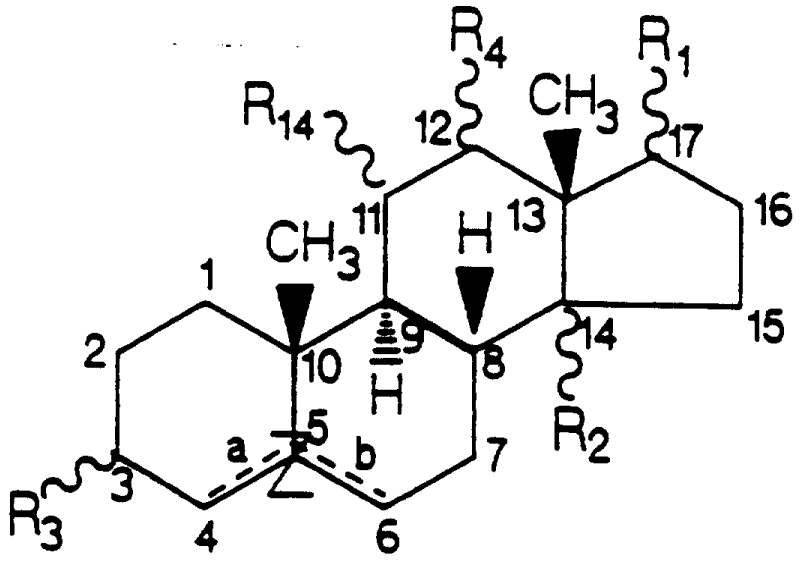
“椅”

发明详述

本发明涉及特定的含氨基甲酸乙酯氨基甾族化合物，它们的制备方法，它们的药物组合物和使用所述的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物和它们的组合物治疗人体或其它哺乳动物的充血性心力衰竭的方法。本发明使用的特定化合物和组合物必需是药学上可接受的。这里所用的“药学上可接受的”组份使用于人体和/或其它哺乳动物使用而没有不恰当的副作用(如毒性、刺激和过敏应答)，具有合理的益处/危险比。

活性物质

含氨基甲酸乙酯的14—氨基甾族化合物和它的药学上可接受的酸性盐或酯具有下式：



其中 a)R_1 是

(i)$COOR_5$，其中

R_5 是氢；含用氨基取代的2—6个碳原子的1—6个低级烷基；芳烷基或芳杂烷基或碳环或

(ii)CH R_6OH，其中

R_6 是氢原子或1—6个碳原子低级烷基；或

(iii)COR‴，其中 R‴是氢；1—6个碳低级烷基；氨基；1—6碳低级烷基取代的氨基；或二烷氨基；或

(iv)CH R_6NHY，其中 Y 是氢或1—6个碳低级烷基；或

(v)5—元或6—元α—或β—未取代内酯环；

b) R_2 是

(i)—N R_7 R_8，其中

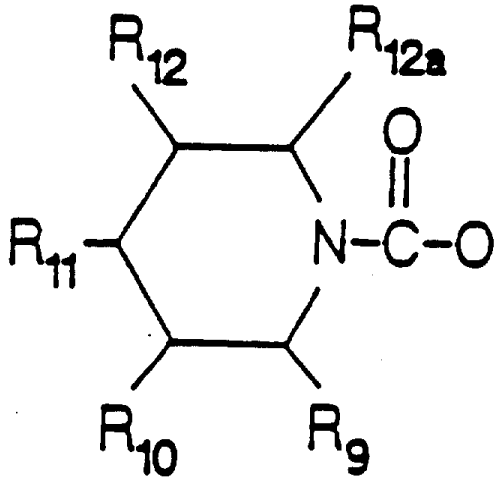
R_7 和 R_8 可相同或不同，为氢原子或 1—6 个碳低级烷基；或

(ii)OH；和

c)

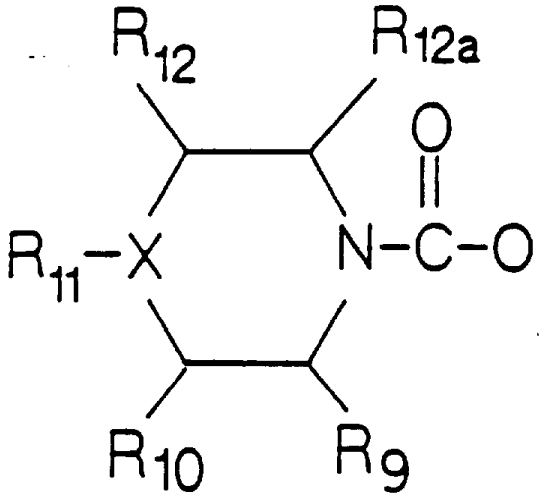
R_3 是

(i)含氨基甲酸乙酯部分，其中



R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和 R_{12a}可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷基氨基；或

(ii)含氨基甲酸乙酯的部分，其中



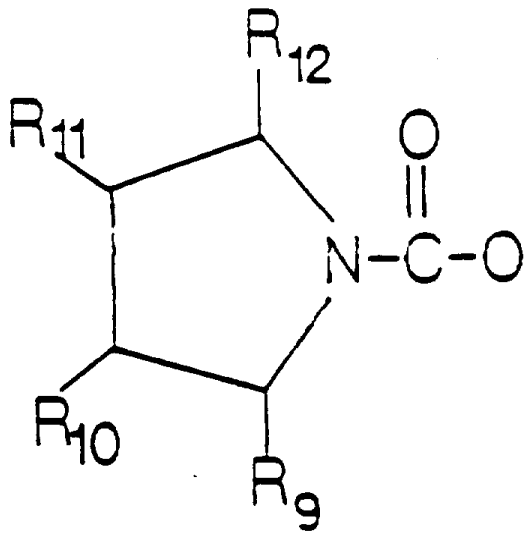
X是N R_{11}、O或S，R_9、R_{10}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1—6个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{11}是氢；1—6个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；进一步的是，当X是O或S时，所述的O或S未被取代，

(iii)含氨基甲酸乙酯部分，其中



其中X可为O或S；R′R″各自选自氢；取代或未取代的直链、支链或环状的1—6个碳低级烷基；烷氨基烷基；芳烷基；芳杂基烷基；芳基；芳杂基；取代的或未取代的碳环；取代或未取代的饱和的杂环或取代或未取代的芳杂环；进一步的是所述的取代基选自羟基；氨基；烷氧基；1—6个碳的烷基；氨基；芳杂基；芳基；饱和的杂环；羟基烷基；烷氨基烷基；芳烷基或芳杂烷基；和

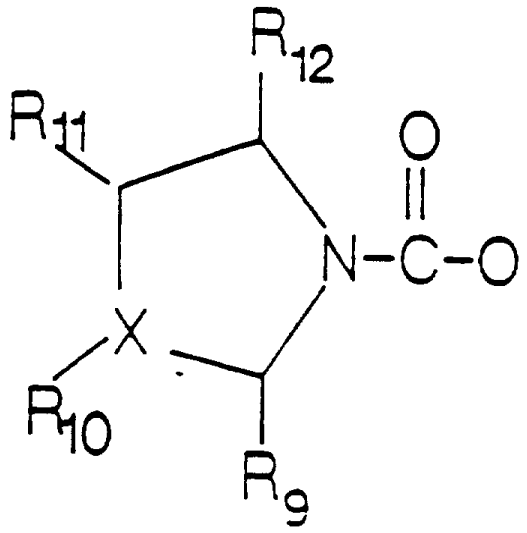
(iv)含氨基甲酸乙酯的部分，其中



R_9、R_{10}、R_{11}和R_{12}可相同或不同，为氢；1—6个碳的低级烷基；苯

甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷基氨基；和

(v)含氨基甲酸乙酯部分，其中



X是N R_{10}、O或S，以及R_9、R_{11}、R_{12}、R_{12a}：可相同或不同，为氢；1—6个碳低级烷基；苯氧基；羟基；羟烷基；乙酰氧基；氨基；苯基或烷氨基；R_{10}是氢；1—6个碳低级烷基；芳烷基；芳杂烷基；羟基；羟基烷基；芳基或芳杂基；进一步的是，当X是O或S时，所述的O或S未被取代，

d)R_4是

(i)OH，或

(ii)H，或

(iii)OR_{13}，其中R_{13}是单糖残基；乙酰氧基；苯甲酸基；芳烷基或芳杂基烷基；和

e) R_{14}是

(i)OH，或

(ii)H，或

(iii)OR_{13}，其中R_{13}是单糖残基；乙酰氧基；苯甲酸基；芳烷基或

芳杂基烷基；和

f)Z 是

(i)—CH—，其中 a 和 b 是单键，或

(ii)=C，其中 a 或 b 中一个是双键。

这里所用的“—”符号表示立体化学上的构型是不明确的，故取代基可为 α 或 β 构型。

甾族核

本发明新颖的含氨基甲酸乙酯化合物由甾族核组成，其中所述的甾族核有各种取代。

甾族核上的取代基

R_1 取代基

R_1 取代基是在甾族核的 17—位上。有 5 种可能的 R_1 取代基。R_1 可为 COO R_5，其中 R_5 是氢、含 1—6 个碳原子的低级烷基、被氨基取代的含 2—6 个碳原子的低级烷基、芳烷基或芳杂烷基或碳环。

较好的 R_5 为 1—6 个碳的低级烷基、芳烷基或碳环。最好的 R_5 是甲基；这样，R_1 是 $COOCH_3$（羧甲基酯）：

R_1 也可为 CH R_6OH，其中 R_6 是氢原子或含 1—6 个碳原子的低级烷基；较好的 R_6 是 H 或甲基；这样，R_1 是 CH_2OH 或 $CH(CH_3)OH$。

R_1 可为 COR‴，其中 R‴是氢、低级烷基、甲氨基、氨基或二烷基氨基。较好的 R‴是 1—6 个碳低级烷基或甲氨基。最好的 R‴是甲氨基；这样，R_1 是 $CONHCH_3$。

R_1 也可为 CH R_6NHY，其中 Y 是氢或 1—6 个碳的低级烷基。较好的 Y 是 H，较好的 R_6 是 H；这样 R_1 是 CH_2NH_2。

最后，R_1 可为 5—元或 6—元 α 或 β 不饱和的内酯环。较好的内酯环是在 β—位取代的 β 不饱和的 5—元环。

较好的 R_1 是 COR‴，其中 R‴是氨基。最好的 R_1 取代基是 COO

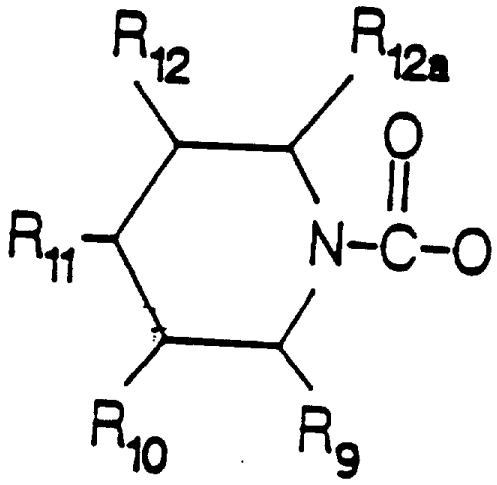
R_5，其中 R_5 是甲基；这样，最好的 R_1 是羧甲基酯（$COOCH_3$）、

R_2 取代基

R_2 取代基在甾族核的14—位上。有两种可能的 R_2 取代基。R_2 可为 $-NR_7R_8$，其中 R_7 和 R_8 可相同或不同，为氢原子或1—6个碳低级烷基。较好的 R_7 和 R_8 是H，这样 R_2 是 NH_2。R_2 也可为羟基。较好的 R_2 为 NH_2。

R_3 取代基

R_3 取代基在甾族核的3—位上。有5种可能的 R_3 取代基。R_3 可为有下列结构的含氨基甲酸乙酯的部分：



所述的含氨基甲酸乙酯部分有哌啶环构成，它被 R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和 R_{12a}所取代。R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和 R_{12a}可相同或不同，为氢；1—6个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基或芳烷基氨基。

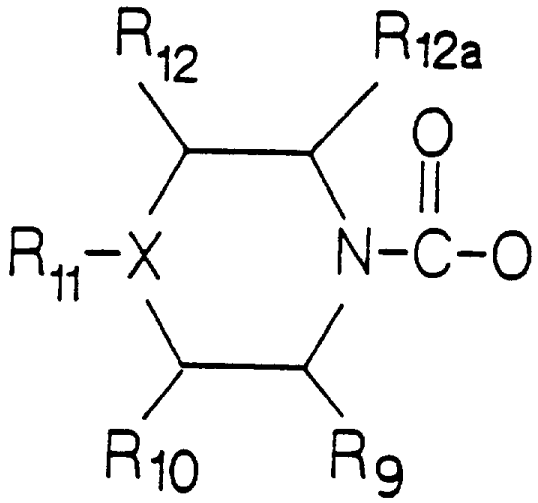
有机化学领域的人员知道，哌啶环中的每个碳原子有两个可接上取代基的位点。这样，在哌啶环的每个碳原子可为单取代或二取代。

较好的 R_9 取代基是氢、1—6个碳的低级烷基和羟基。最好的 R_9

取代基是氢和甲基。较好的R_{10}取代基是乙酰氧基、羟基和氢和1—6个碳的低级烷基。最好的R_{10}取代基是氢、羟基、乙酰氧基和甲基。

较好的R_{11}取代基是氢、氨基、羟基、羟基烷基和1—6个碳的低级烷基。最好的R_{11}取代基是氢、羟乙基;和氨基。较好的R_{12}取代基是氢、羟基、1—6个碳的低级烷基和乙酰氧基。较好的R_{12a}取代基是氢、羟基和1—6个碳的低级烷基。

R_3也是有下式结构的含氨基甲酸乙酯部分:



所述的含氨基甲酸乙酯是由6—元杂环构成,其中在所述杂环中所述的杂原子(X)是N R_{11}、O或S,进一步的是所述的杂环被R_9、R_{10}、R_{12}和R_{12a}所取代。R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和R_{12a}可相同或不同,为氢;1—6个碳低级烷基;苯甲酸基;羟基;羟基烷基;乙酰氧基;氨基;苯基;或烷氨基;R_{11}是氢;芳烷基;芳杂烷基;羟基;羟基烷基;1—6个碳的低级烷基;芳基或芳杂基。进一步的是,当杂原子(X)是氧或硫时,所述的O或S未被取代。较好的6—元杂环为哌嗪环。

有机化学领域的人员知道,哌嗪环中的每个碳原子有两个连接取代基的位点。这样,在哌嗪环的每个碳原子可为单取代或二取代。较好的R_9取代基是氢或1—6个碳的低级烷基。最好的R_9取代基是

氢。

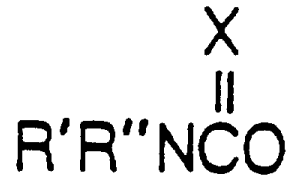
较好的R_{10}取代基是氢和1—6个碳的低级烷基。最好的R_{10}是氢。

较好的R_{11}取代基是1—6个碳的低级烷基、羟基烷基和芳烷基。最好的R_{11}取代基是羟乙基和芳烷基。

较好的R_{12}取代基是氢和1—6个碳的低级烷基。最好的R_{12}取代基是氢。

较好的R_{12a}取代基是氢和1—6个碳的低级烷基。最好的R_{12a}取代基是氢。

R_3可为有下式结构的含氨基甲酸乙酯部分：

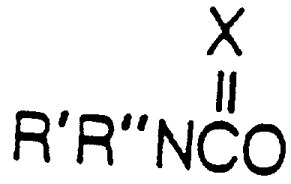


其中X可为O或S;R′R″各自选自氢;取代或未取代的直链、支链或环状的1—6个碳低级烷基;烷氨基烷基;芳烷基;芳杂基烷基;芳杂基;芳基;取代的或未取代的碳环;取代或未取代的饱和的杂环或取代或未取代的芳杂环;进一步的是所述的取代基选自羟基;氨基;烷氧基;1—6个碳的烷基;氨基;芳杂基;芳基;饱和的杂环;羟基烷基;烷氨基烷基;氨基;芳烷基或芳杂烷基。进一步的是,当R_3是

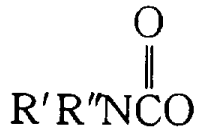


R′或R″取代基可与N或O原子连接。R′或R″取代基较好的连接位点是N原子。

这样，当R_3是



R_3可为，例如，取代的氨基羰基氧基(即X=O)，



或取代的氨基硫代羰基氧基(即X=S)，

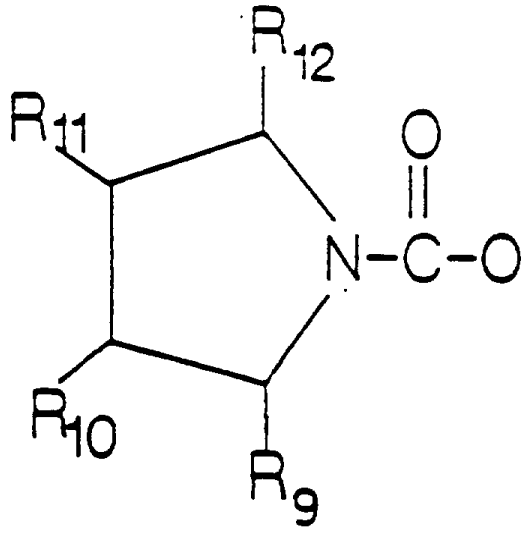


。

R′和R″是氨基羰基氧基或氨基硫代羰基氧基部分的取代基。

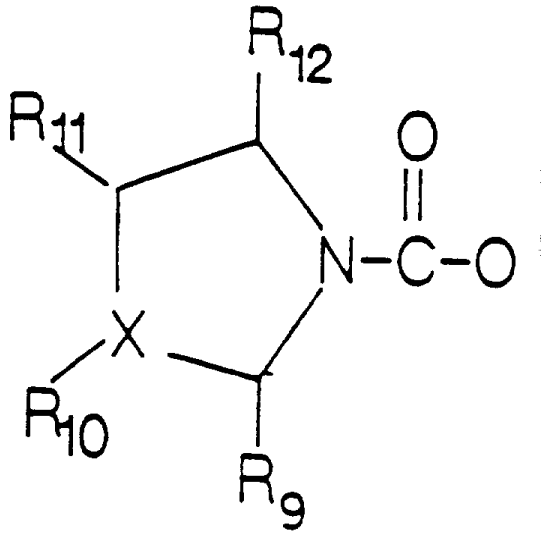
较好的X是O。较好的R″取代基是氢和1—6个碳的低级烷基；最好的R″取代基为氢或甲基。较好的R′取代基为取代的或未取代的直链或支链的1—6碳原子的低级烷基；烷氨基烷基和芳烷基。最好的R′取代基是取代的或未取代的直链或支链的1—6个碳的低级烷基，其中进一步的是所述的1—6个碳的低级烷基是取代的，它被OH、NH_2、1—6个碳的低级烷基、烷氧基或苯基或烷基氨基所取代。

R_3也是有下式结构的含氨基甲酸乙酯部分：



所述的含氨基甲酸乙酯部分由吡咯烷基构成，它被 R_9、R_{10}、R_{11}、和 R_{12}所取代，它们可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；烷氨基；或芳烷基氨基；和

最后，R_3 可为有下式结构的含氨基甲酸乙酯部分：



所述的含氨基甲酸乙酯由 5—元杂环构成，其中在所述杂环中所述的杂原子(X)是 N R_{10}、O 或 S，进一步的是所述的杂环被 R_9、R_{10}、R_{11}和 R_{12}所取代。R_9、R_{11}和 R_{12}可相同或不同，为氢；1—6 个碳低级烷基；苯甲酸基；羟基；羟基烷基；乙酰氧基；氨基；苯基；或烷氨基；R_{10}

是氢;1—6个碳的低级烷基;芳烷基或芳杂烷基基;羟基;羟基烷基;芳基或芳杂基。进一步的是,当杂原子(X)是氧或硫时,所述的O或S未被取代。较好的5—元杂环为噻唑烷基环。

R_4取代基

R_4取代基系在甾族核的12—位上。R_4可为OH、H或OR_{13},其中R_{13}是单糖残基;乙酰氧基;苯甲酸基;芳烷基或芳杂烷基。较好的R_4取代基是H或OR_{13},其中R_{13}是单糖残留基。所述的单糖残留基选自己糖、2—脱氧葡萄糖、6—脱氧己糖、2,6—二脱氧己糖、鼠李糖、葡萄糖和阿拉伯糖、洋地黄糖、果糖、半乳糖、吡喃型鼠李糖吡喃型己糖、6—脱氧葡萄糖、4,6—二脱氧—吡喃型葡萄糖、甘露糖、磁麻糖、木糖、来苏糖、核糖、毛地黄糖、葡糖胺、4—氨基—2,4,6—三脱氧来苏糖基吡喃糖型己糖、4—氨基4,6—二脱氧吡喃型葡萄糖,2,3,—胱氧吡喃型鼠李糖、4—甲氧基4,6—二胱氧吡喃型鼠李糖,较好的是它的β—D或α—L端基异构体。

最好的R_4取代基是H。

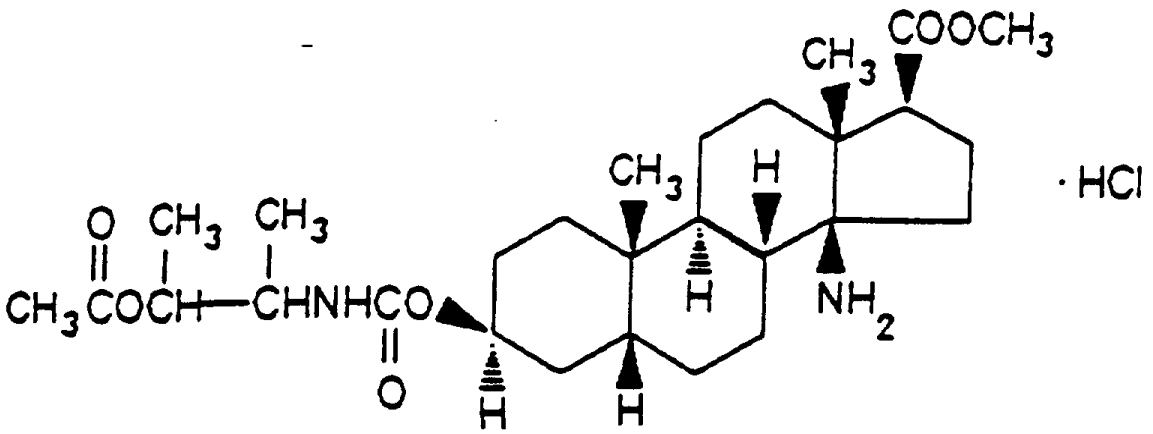
R_{14}取代基

R_{14}取代基在甾族核的11—位上。R_{14}可为OH、H或OR_{13},其中R_{13}为单糖残基;乙酰氧基;苯甲酸基;芳烷基或芳杂烷基。较好的R_{14}取代基为羟基或乙酰氧基。

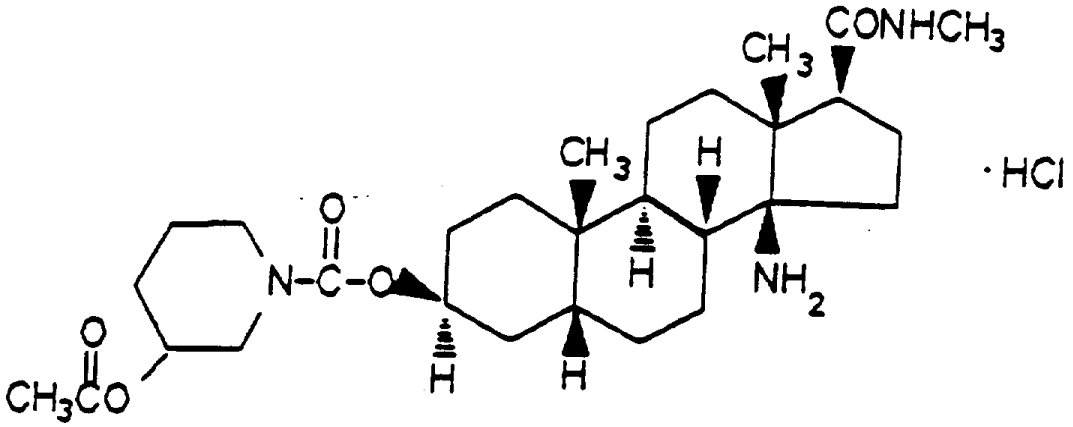
Z

Z是—CH—,此时a和b是单键,或Z为=C,此时a或b是双键。较好的Z是—CH,此时a和b是单键。

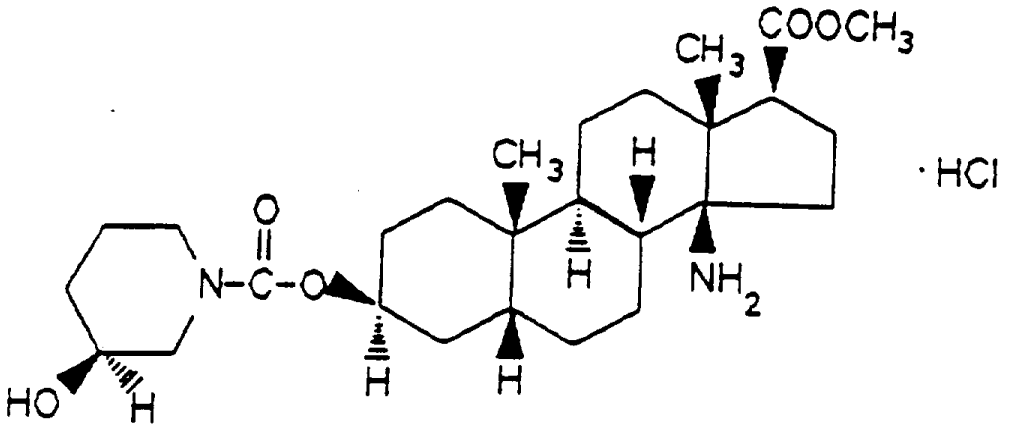
本发明较好的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物是:



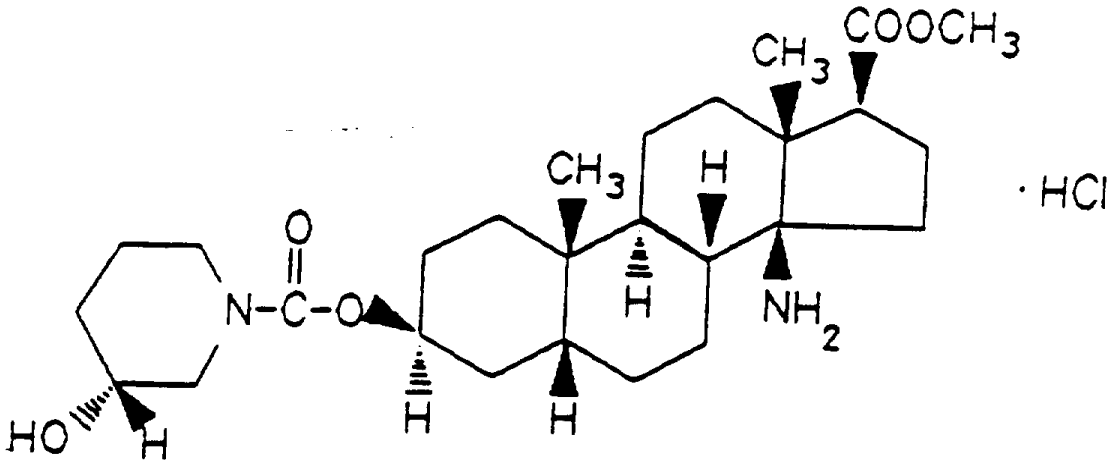
(3β,5β,14β,17β)－3－[[[[2－(乙酰氧基)－1－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷,－17－羧酸甲酯氢氯化物



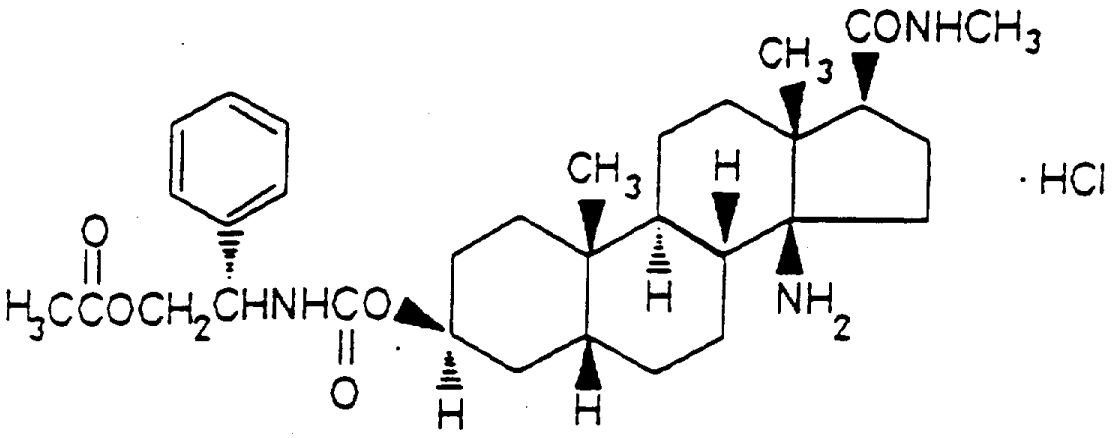
(3β,5β,14β,17β)－3－[[[3－(乙酰氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物



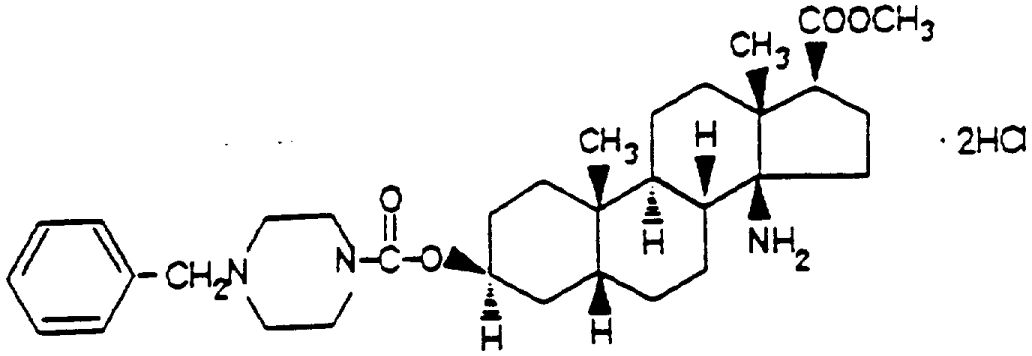
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



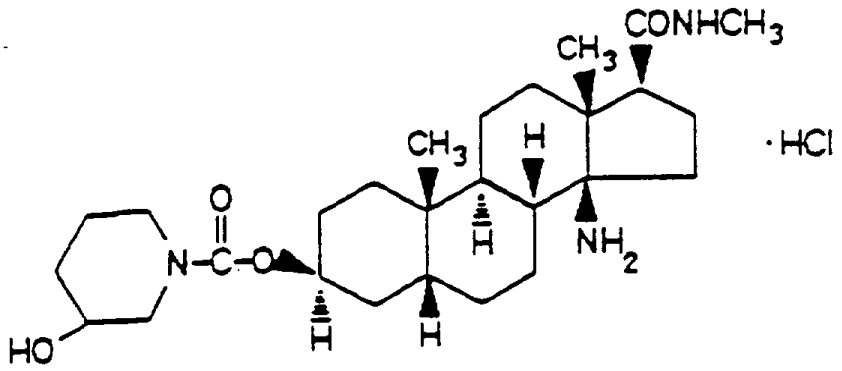
(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



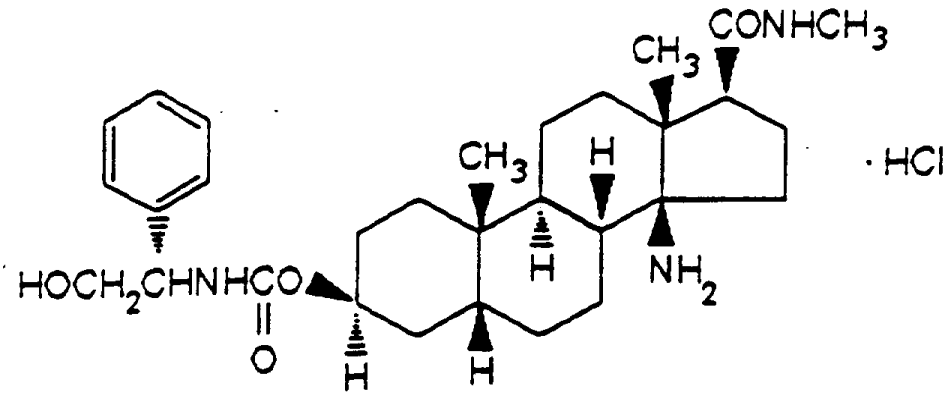
(3β(S),5β,14β,17β)－3－[[[[2－(乙酰氧基)－1－苯乙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物



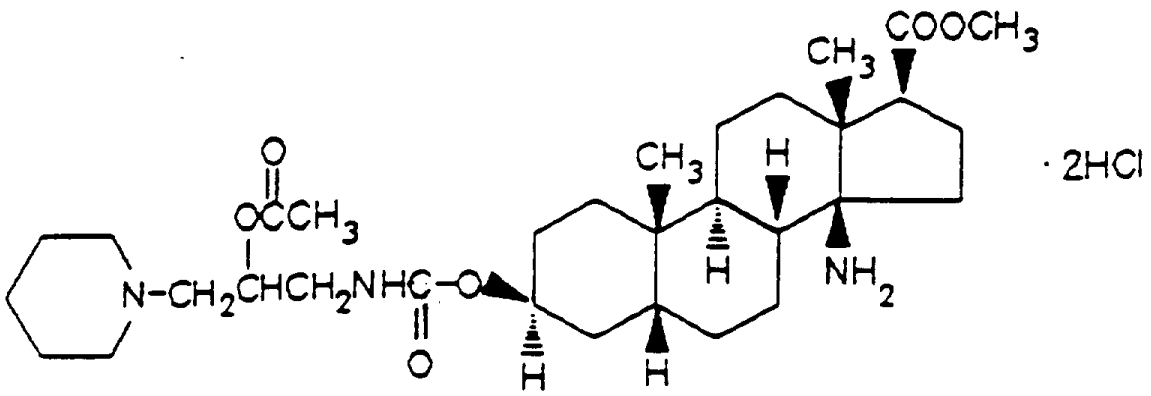
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[4－(苯甲基)－1－哌嗪基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物



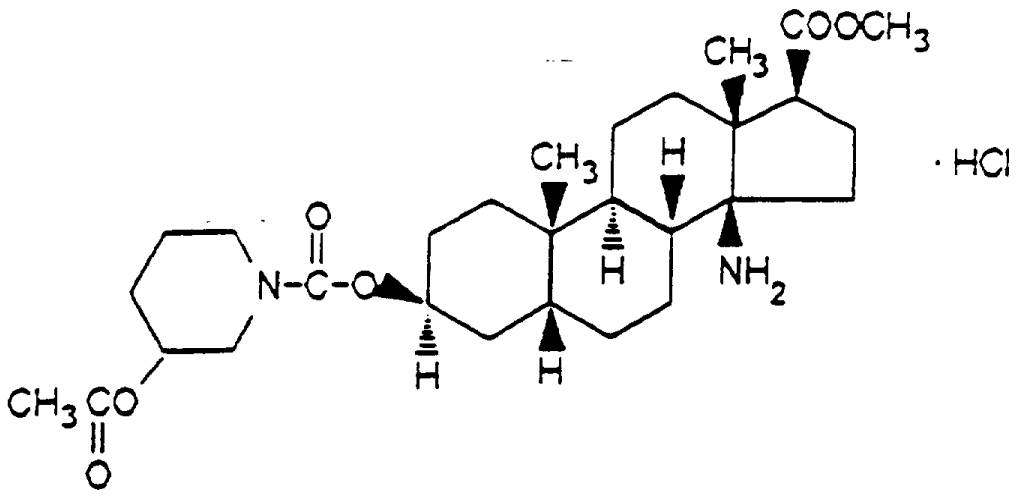
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物



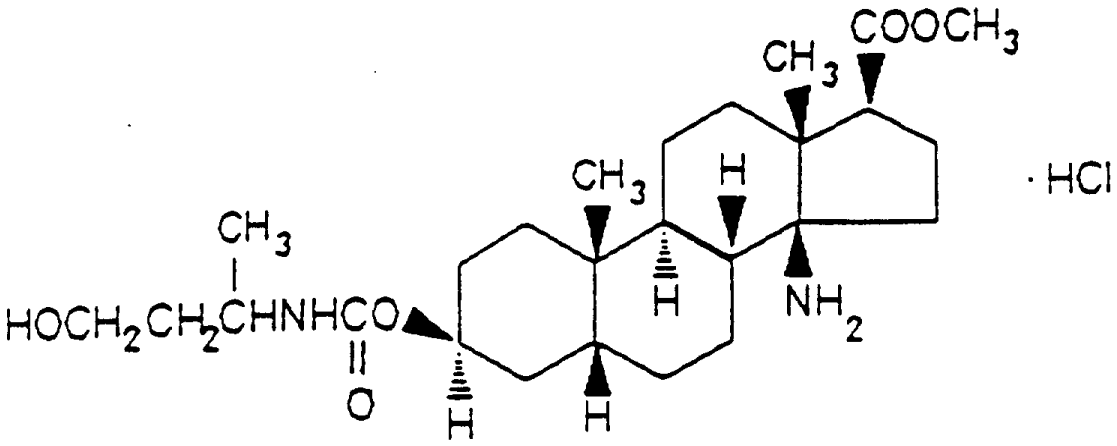
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基)氨基]羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物



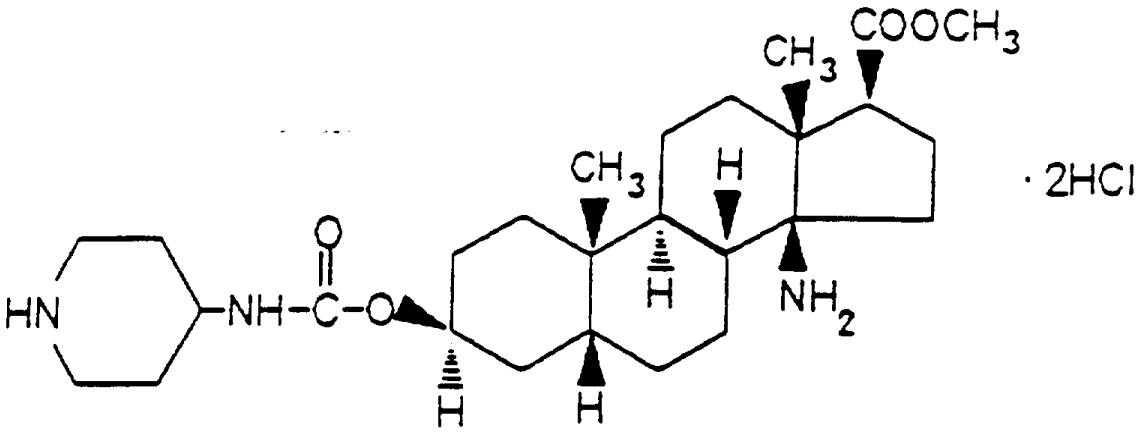
(3β,5β,14β,17β)－3－[[[[2－乙酰氧基－3－(1－哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



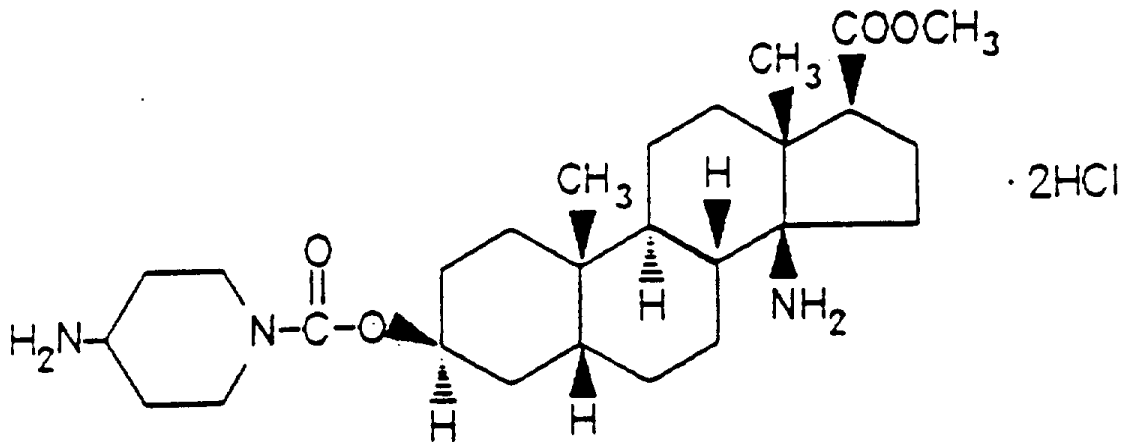
(3β,5β,14β,17β)－3－[[[3－(乙酰氧基)1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



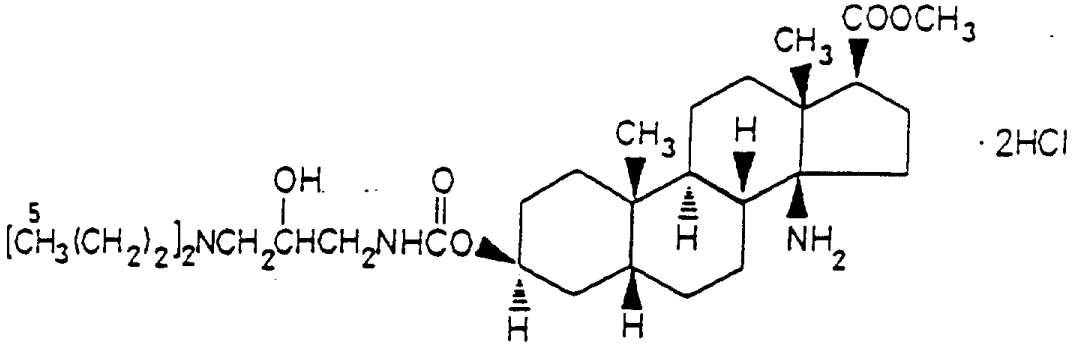
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



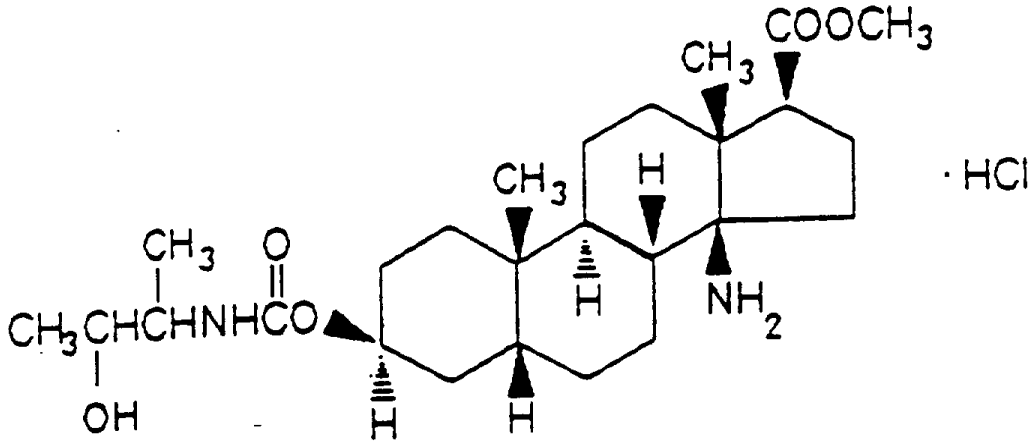
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(4－哌啶基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



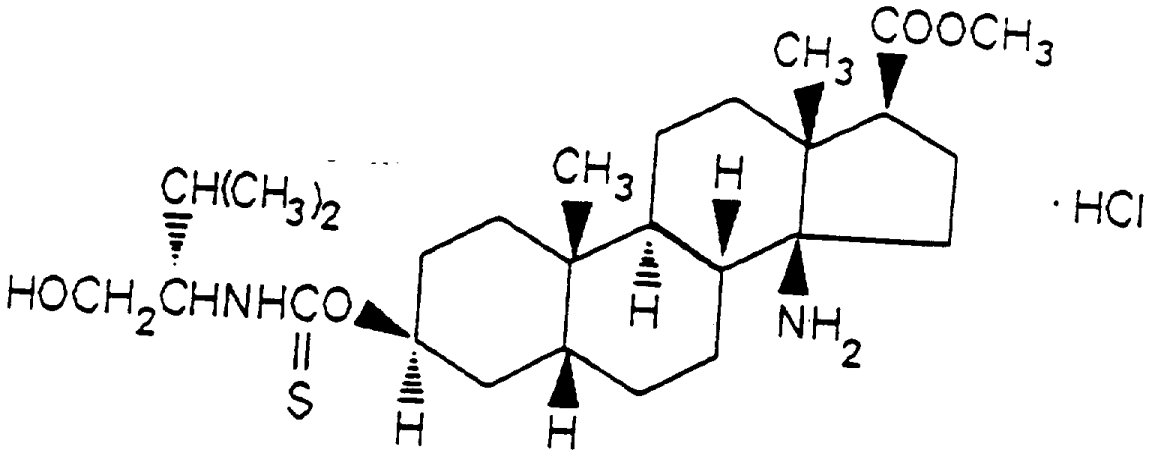
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－氨基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物



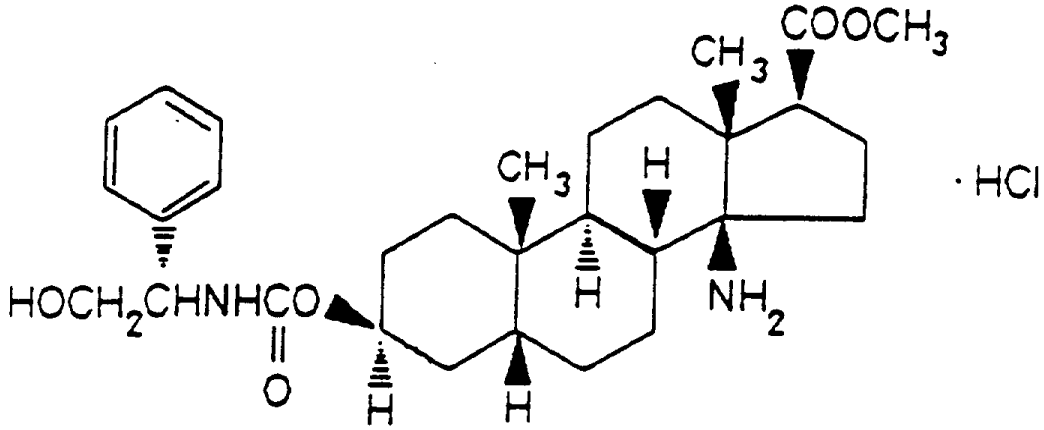
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[(3－二丙基氨基)－2－羟基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物



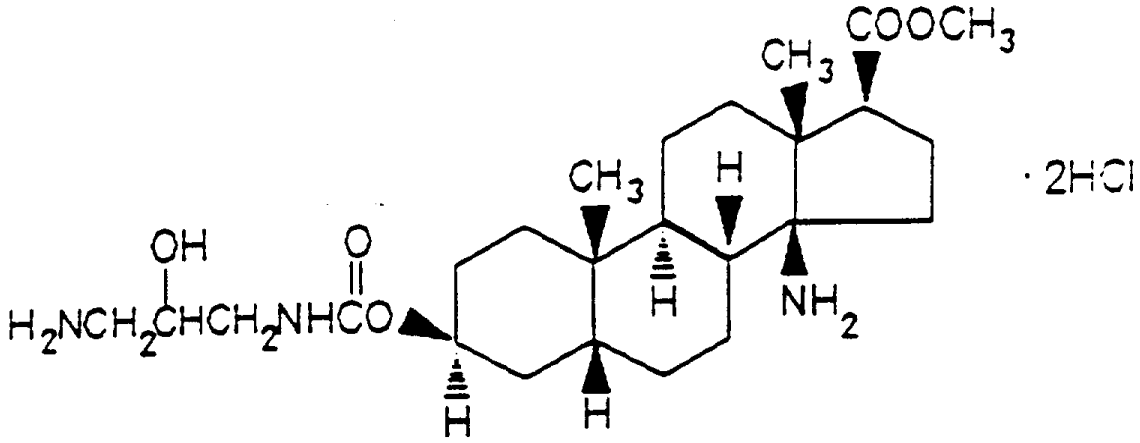
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



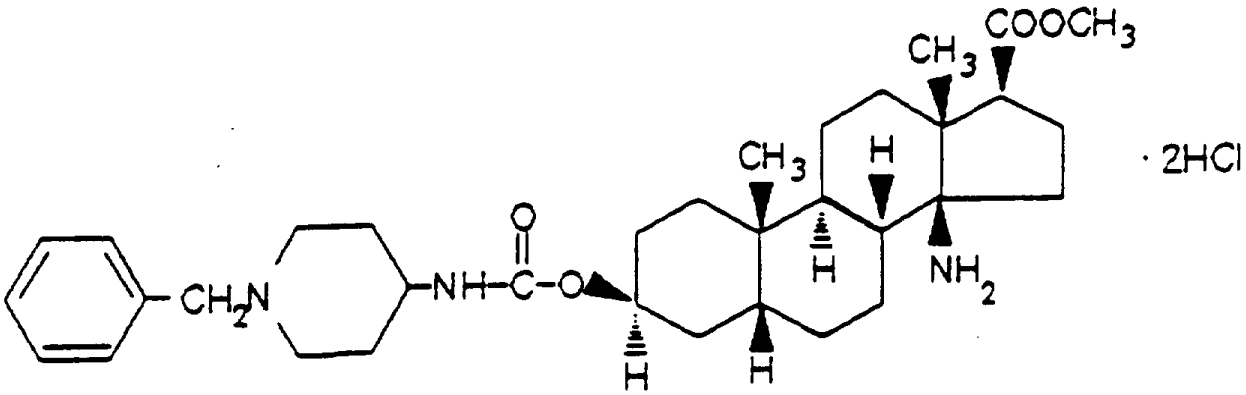
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(1－羟甲基－1－甲基丙基)氨基]硫代甲基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



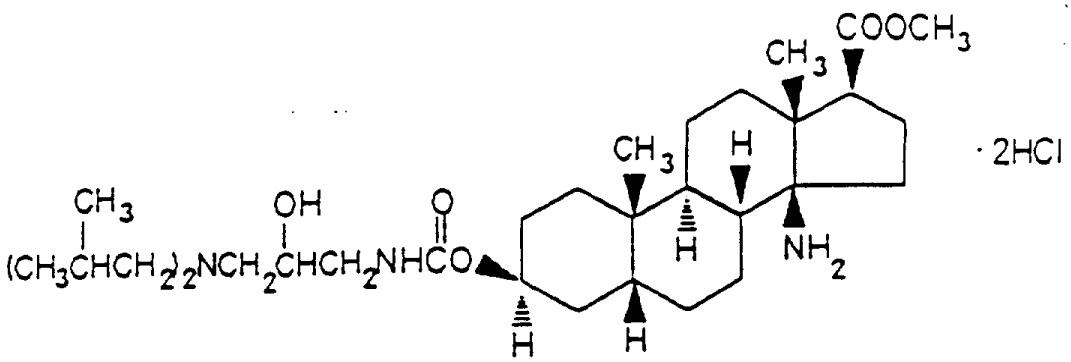
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



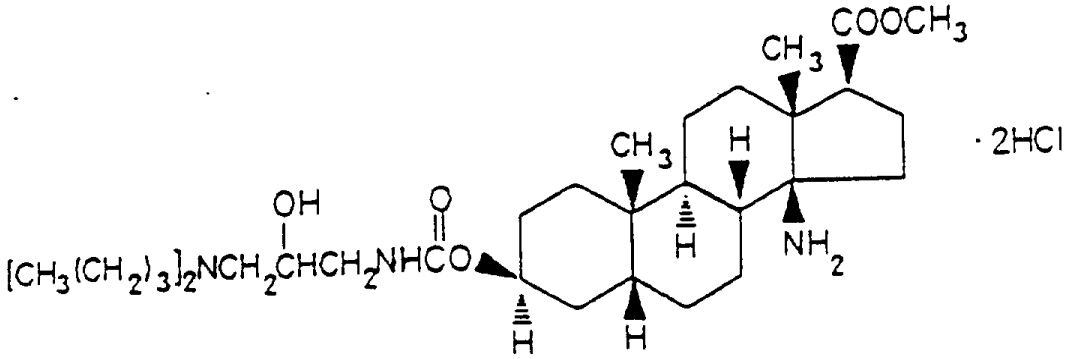
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－氨基－2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



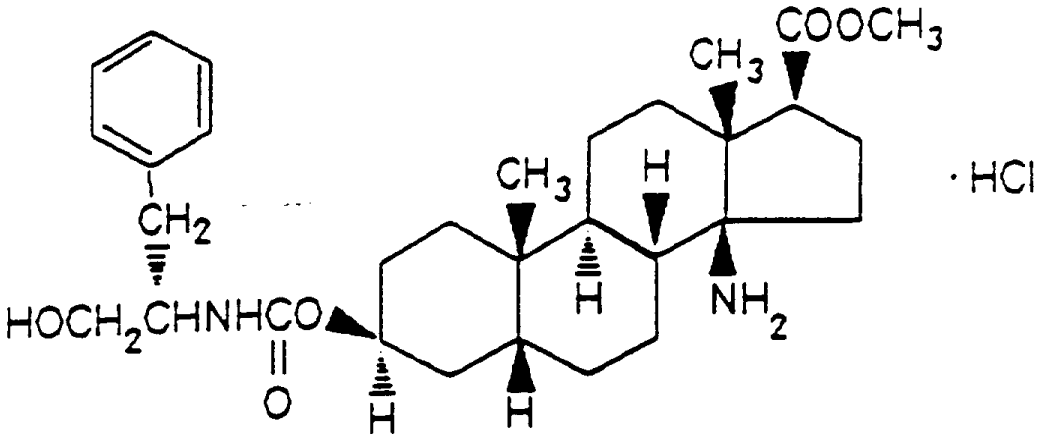
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(苯甲基)－4－哌啶基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



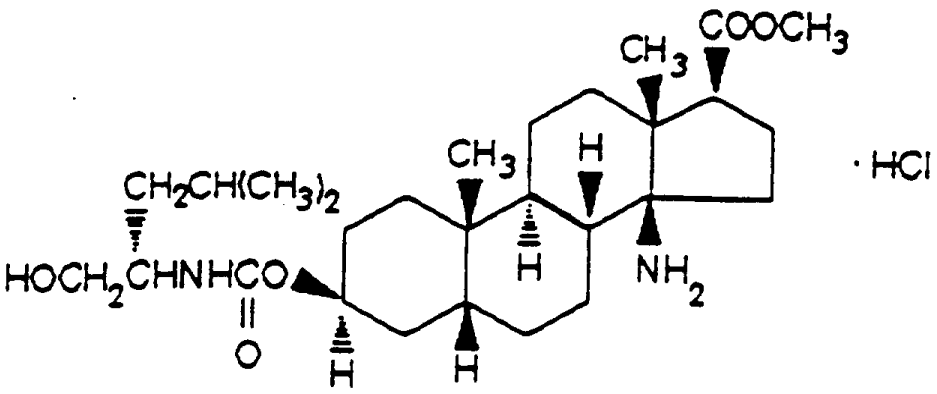
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[3－[双(2－甲基丙基)氨基]－2－羟丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



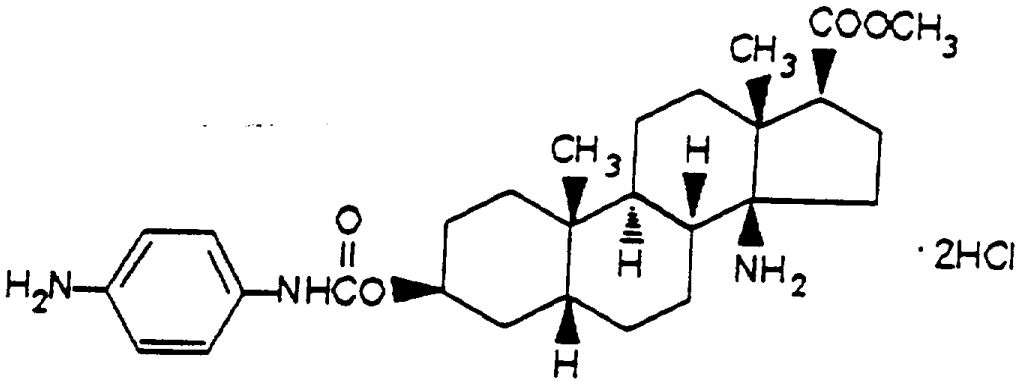
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[3－(二丁基氨基)－2－羟丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



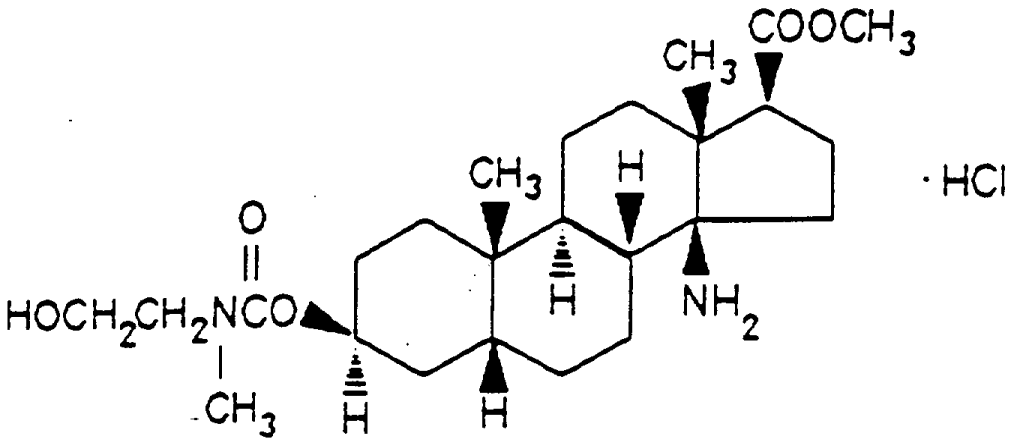
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－羟基－1－(苯甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



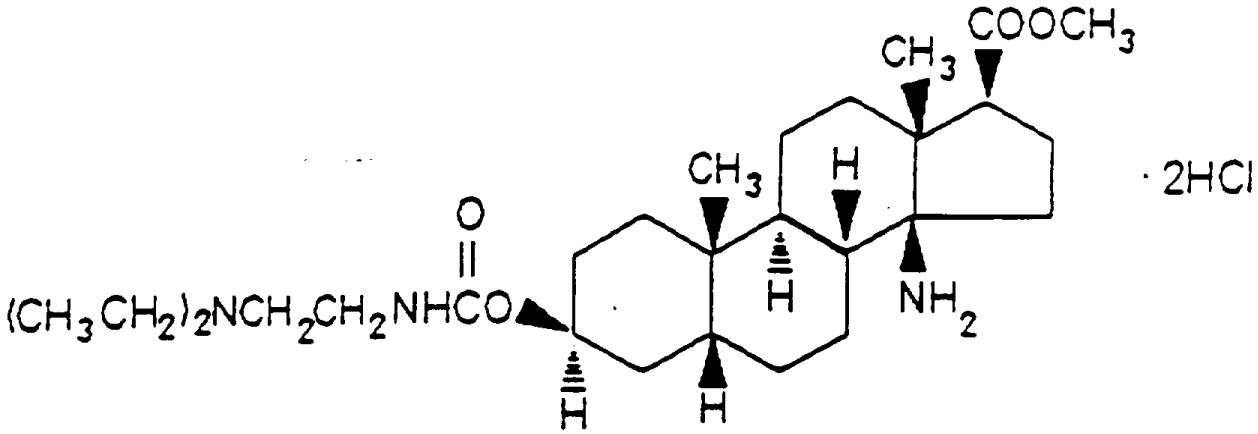
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[(1－羟甲基)－3－甲基丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



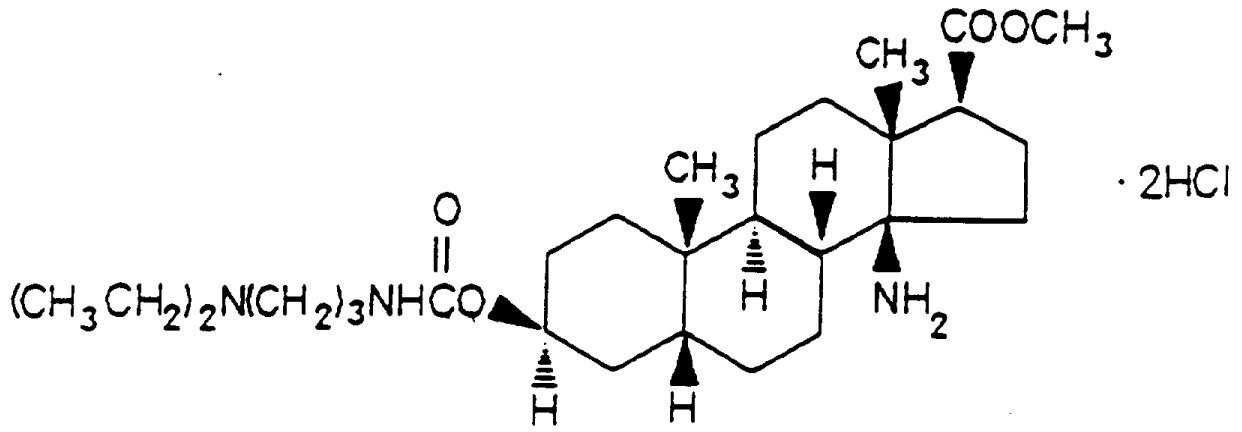
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(4－氨基苯基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



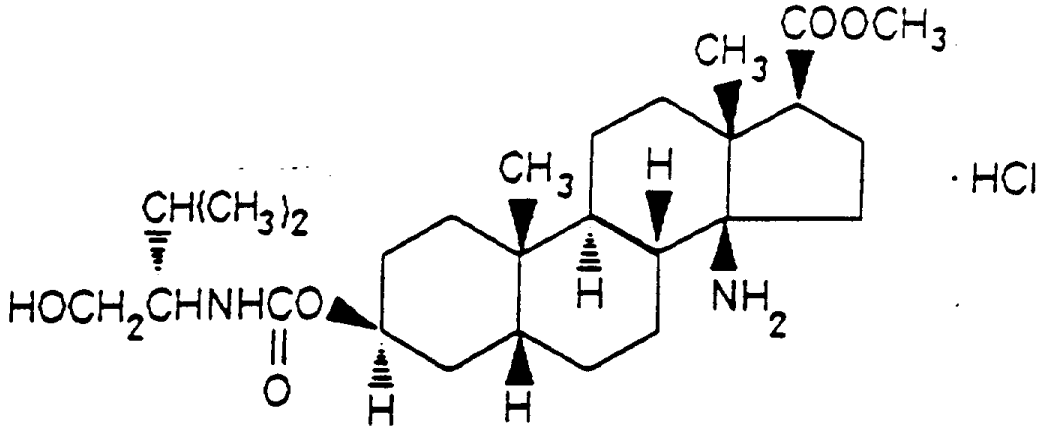
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟乙基)甲氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



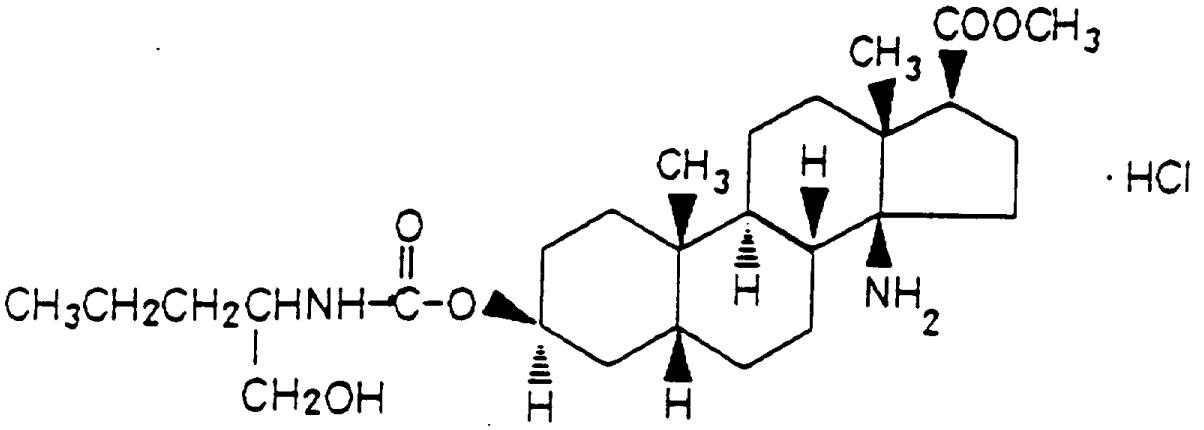
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－(二乙氨基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物



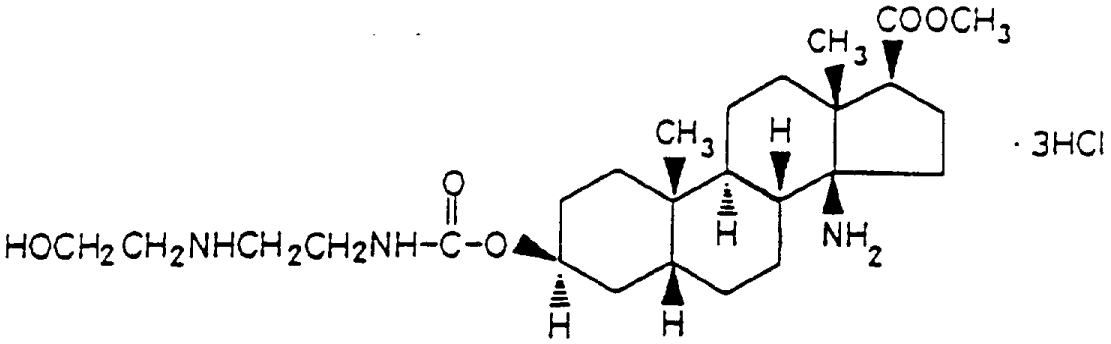
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[3－(二乙氨基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物



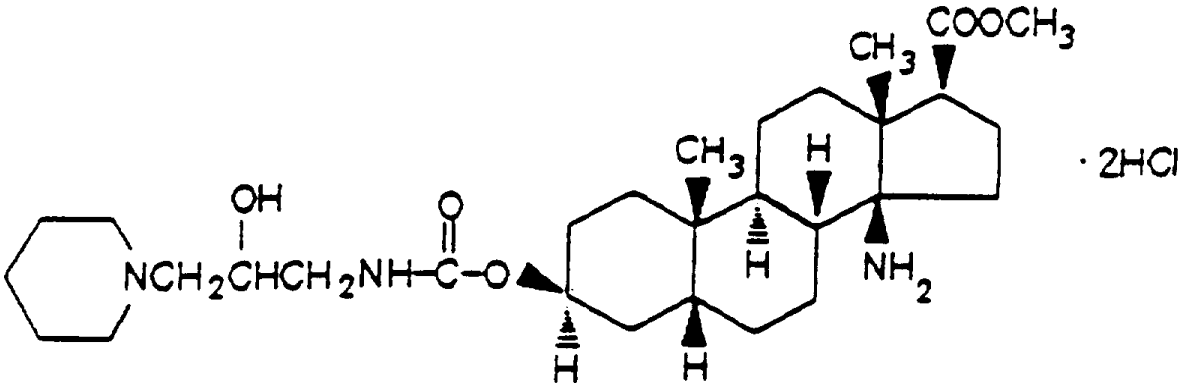
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[(1－羟甲基)－2－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



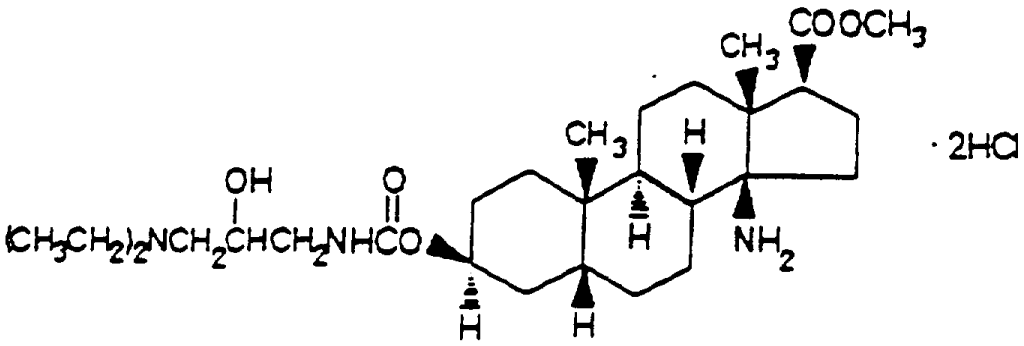
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



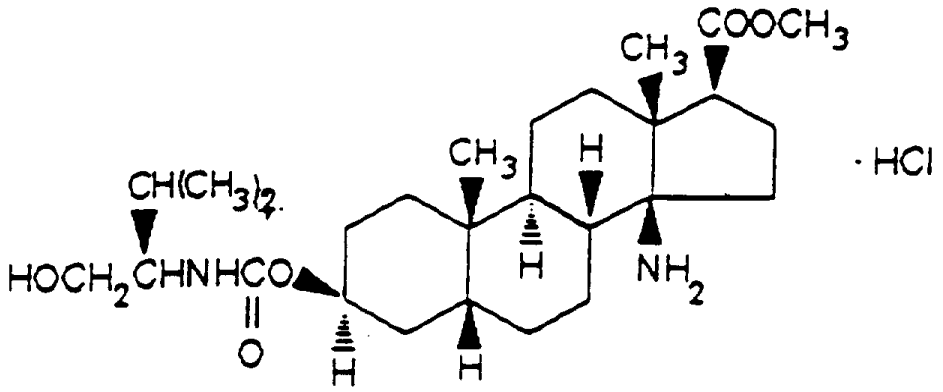
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－[(2－羟乙基)氨基]乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯三氢氯化物



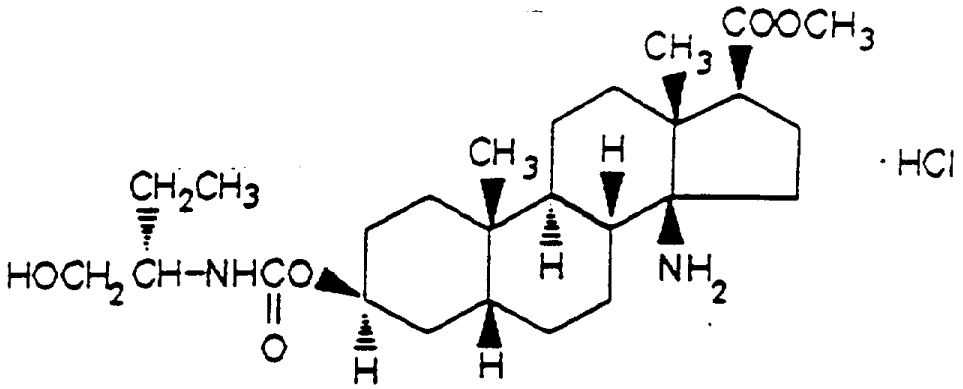
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－羟基－3－(1－哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



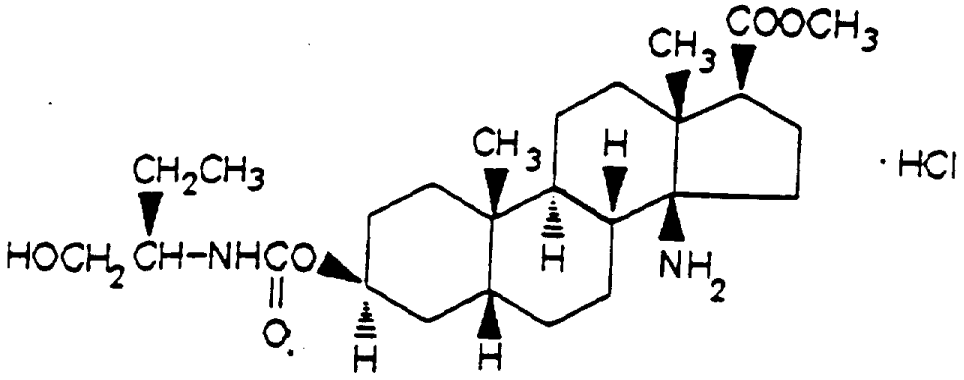
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－二乙氨基－2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



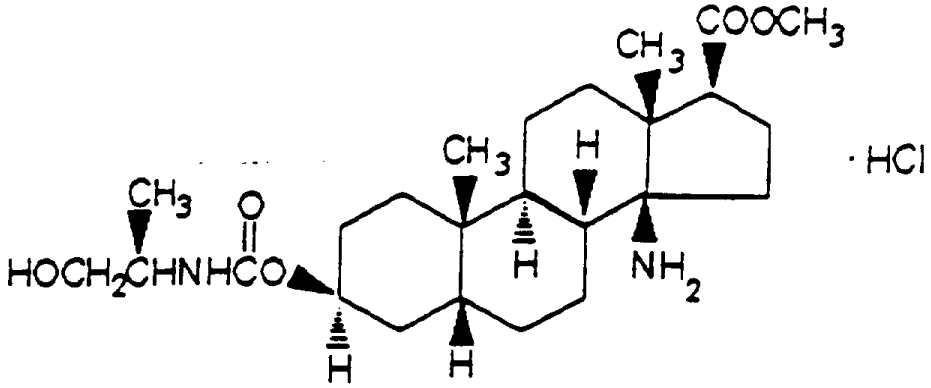
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)－2－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



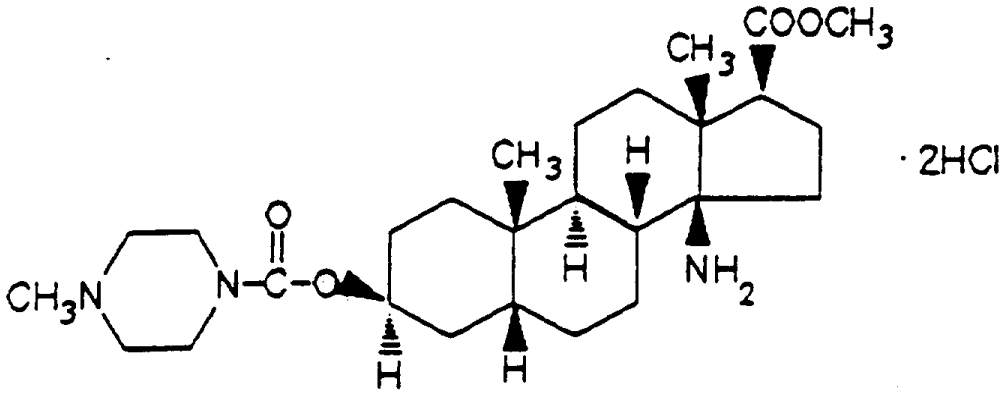
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



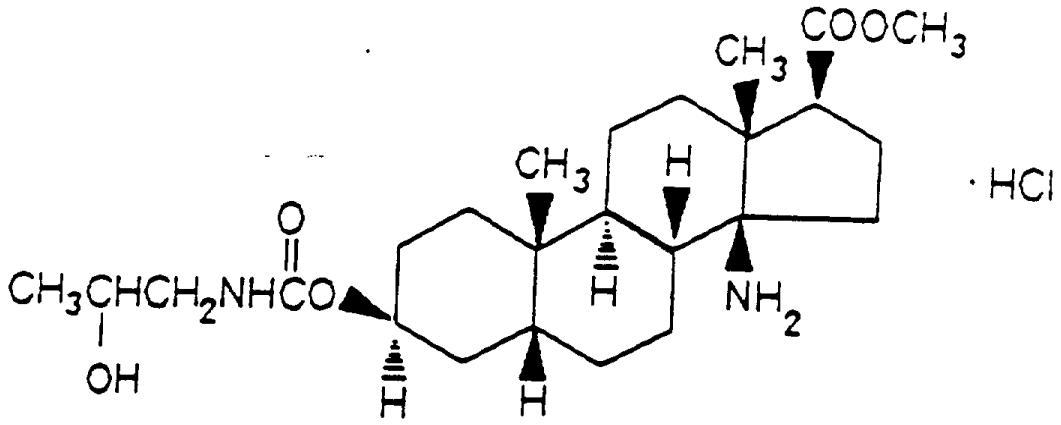
(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



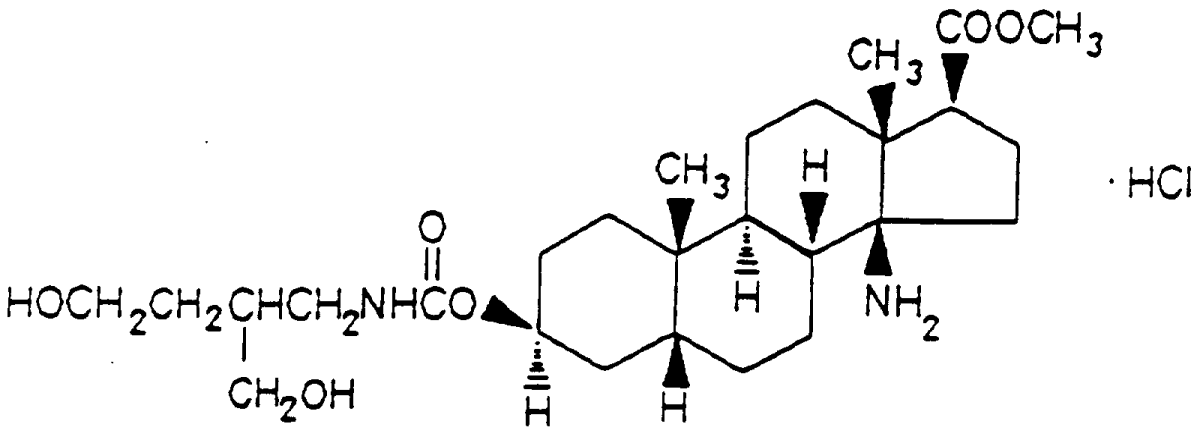
(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



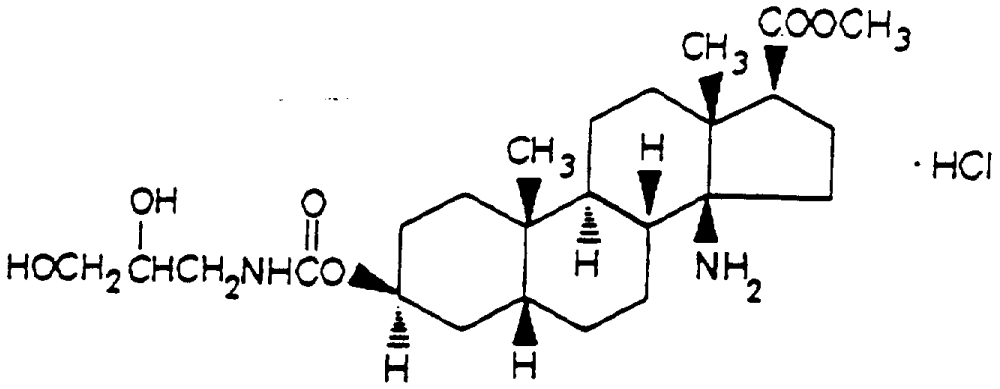
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－甲基－1－哌嗪基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物



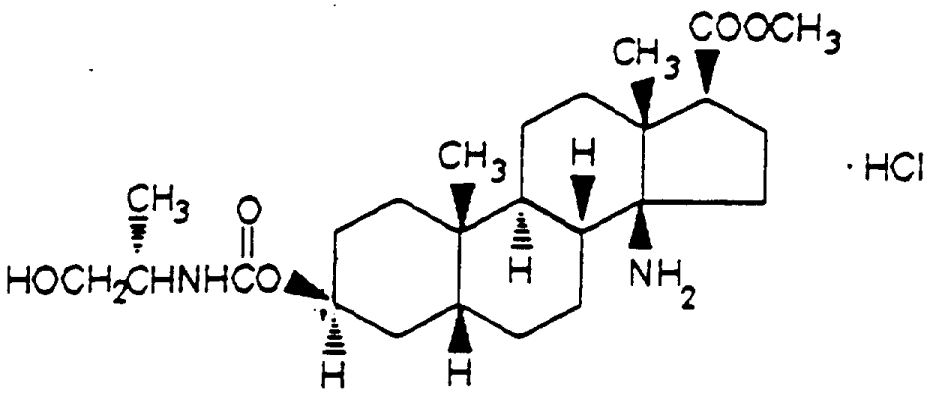
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



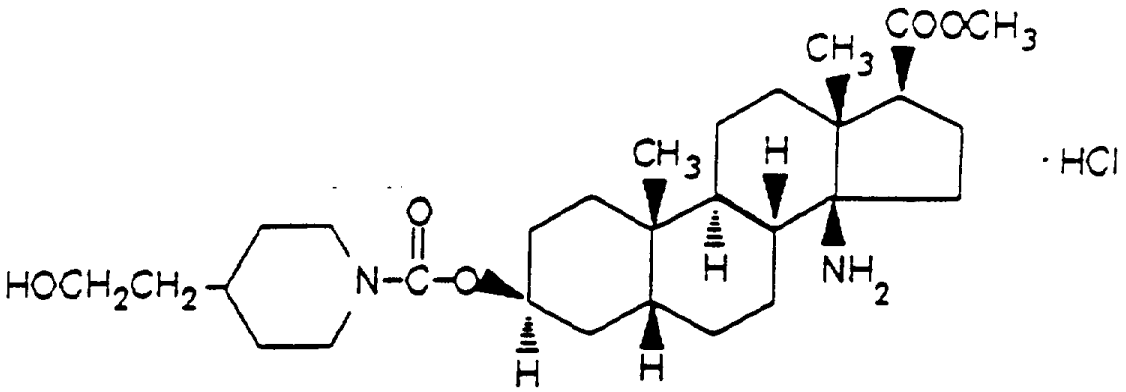
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[4－羟基－2－(羟甲基)丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



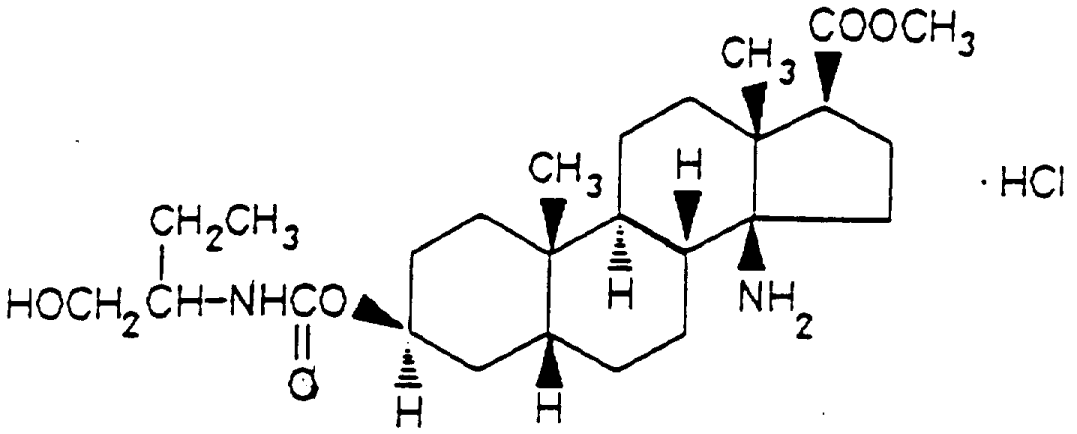
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2,3－二羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



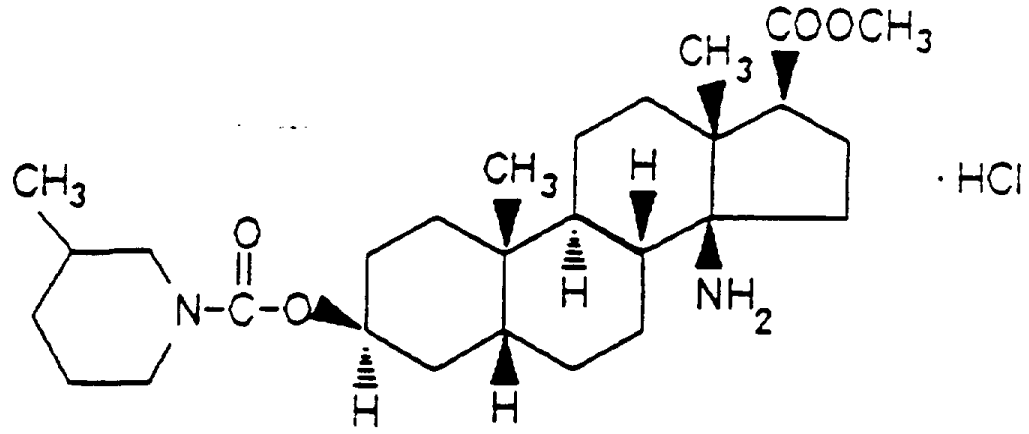
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



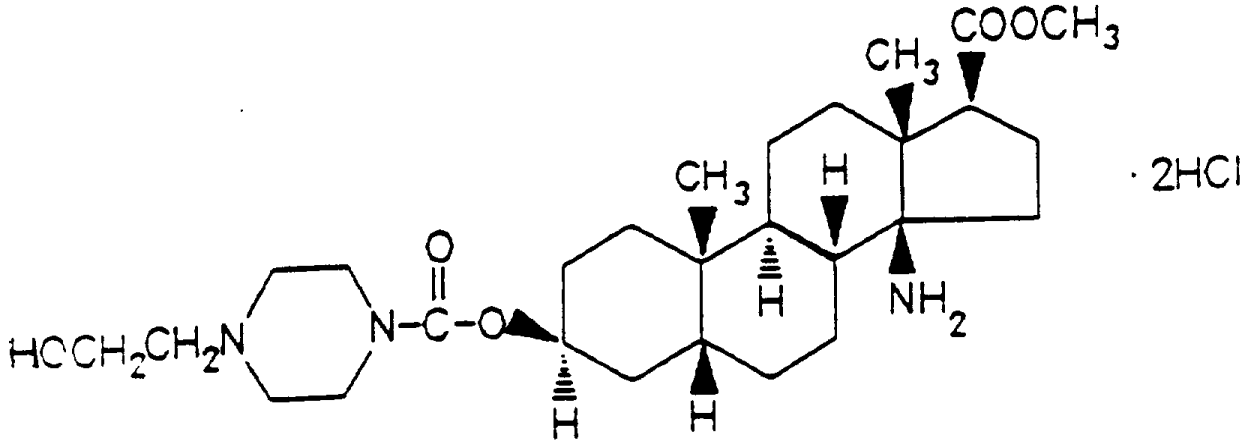
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[4－(2－羟乙基)－1－哌啶基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



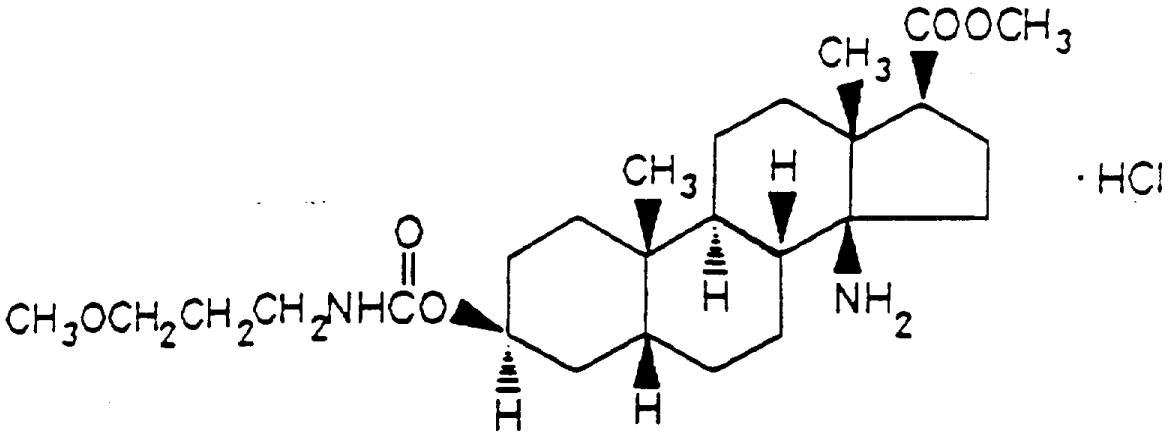
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



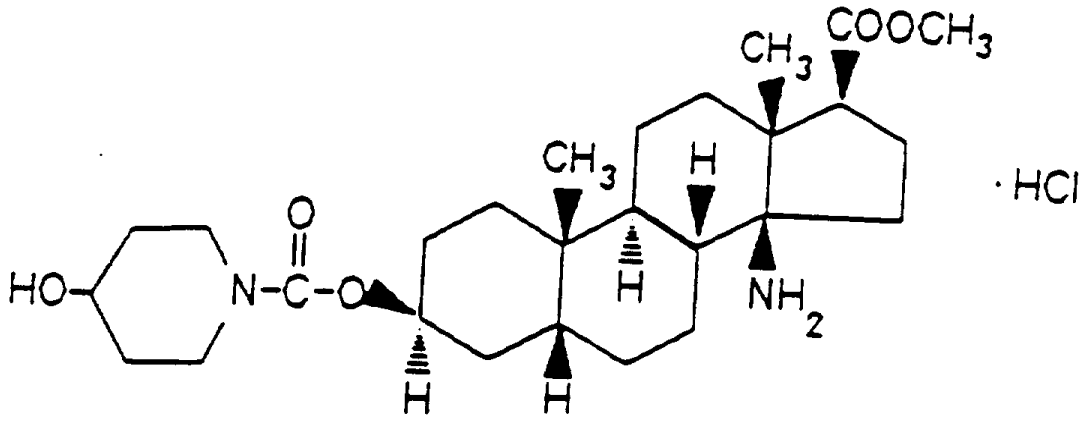
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－甲基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



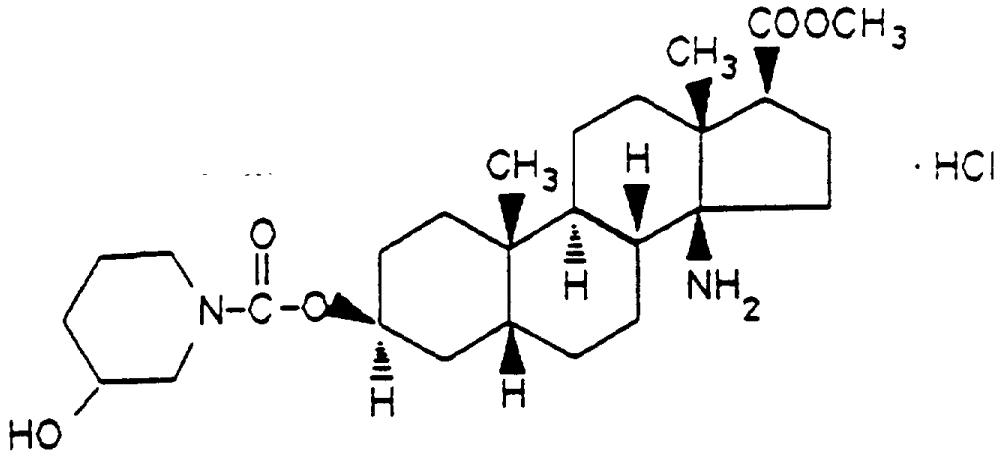
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[4－(2－羟乙基)－1－哌嗪基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物



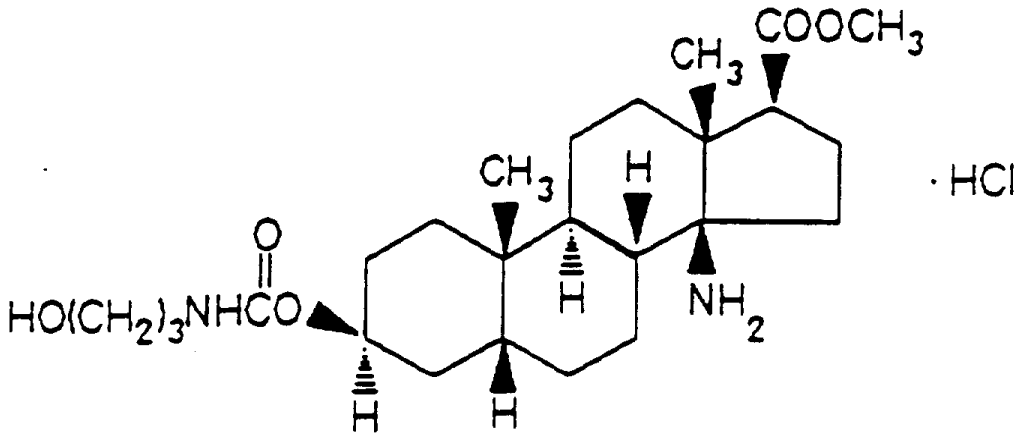
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－甲氧基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



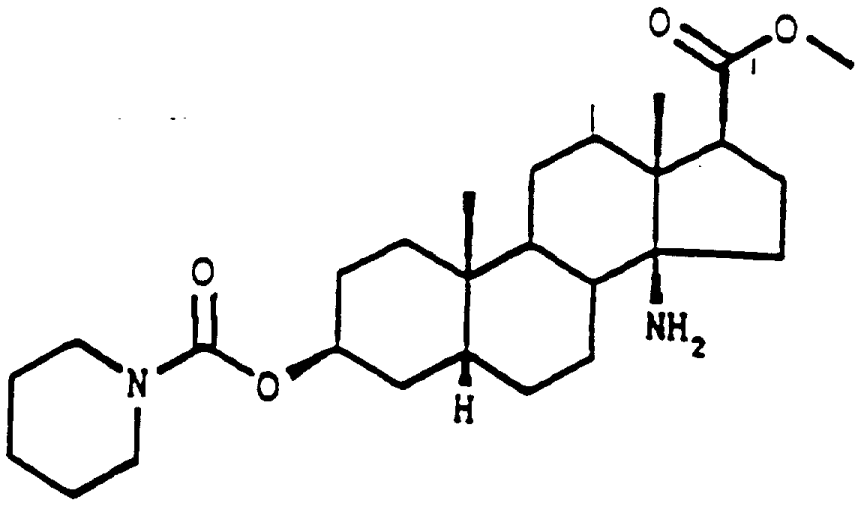
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



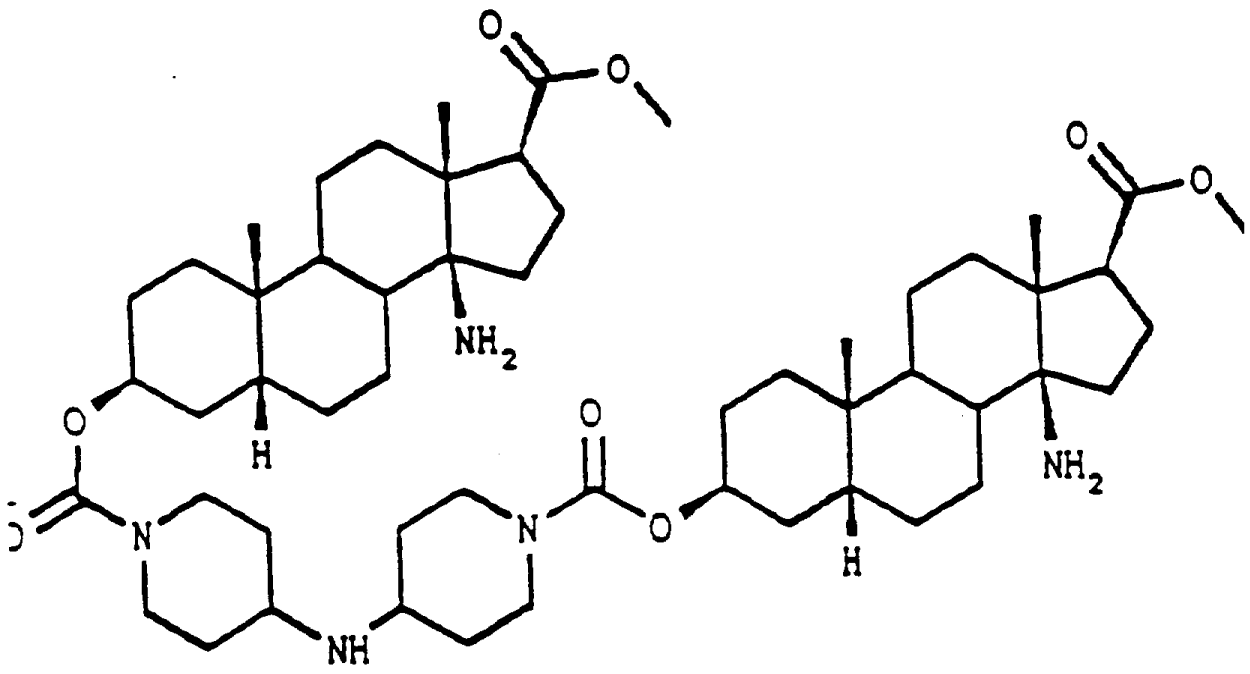
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物



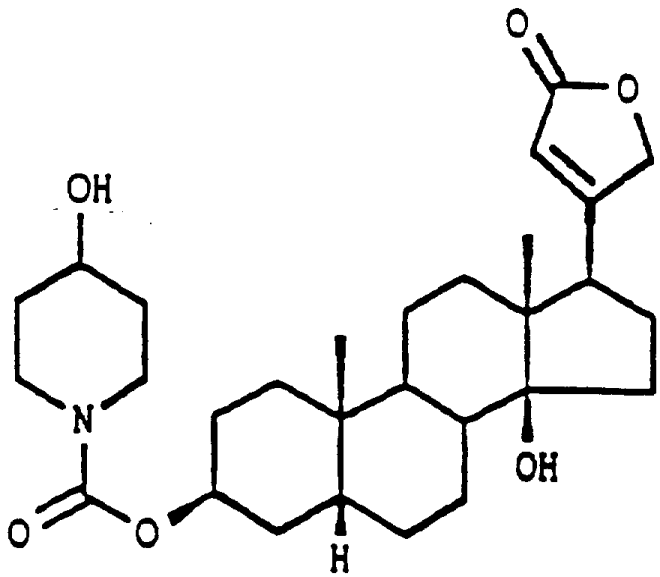
(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物



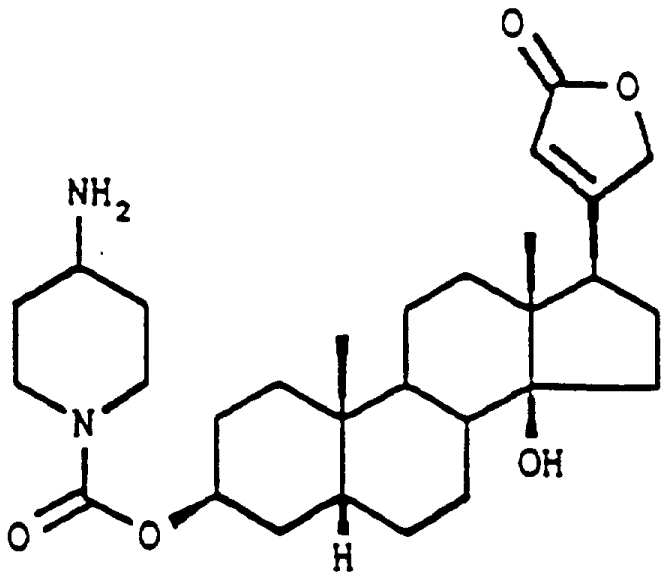
14β－氨基－3β－[(1′－哌啶基)羰基氧基]－5β－雄甾烷－17－β－羧酸；甲酯



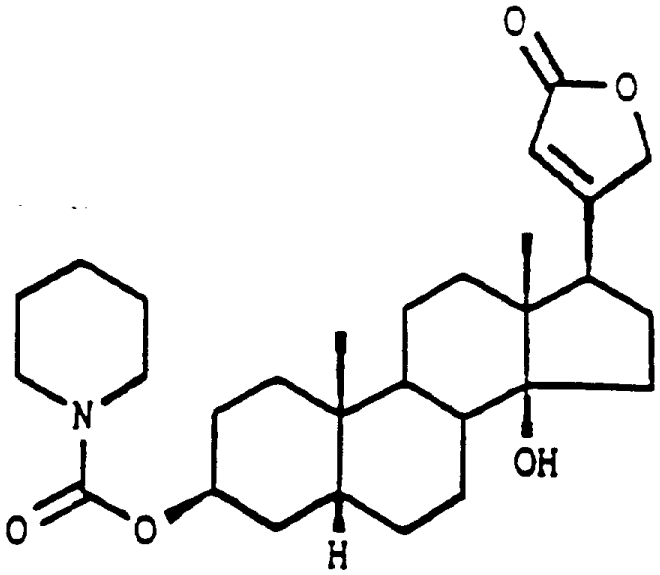
4′—氨基—双[(14β—氨基—3β—((1′—哌啶基)羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯]



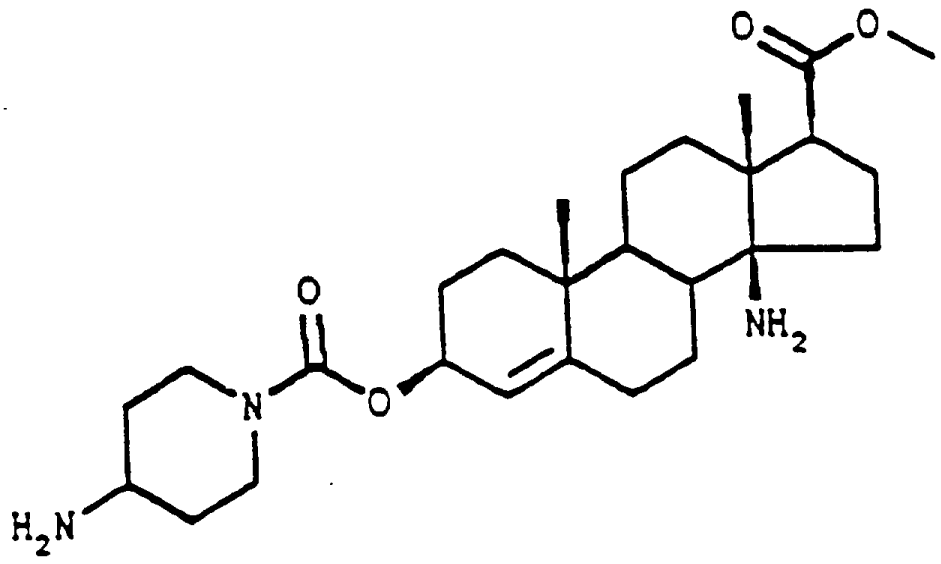
14β—羟基—3β—[(4′—羟基—1′—哌啶基)羰基氧基]—5β—卡烯—20(22)—内酯



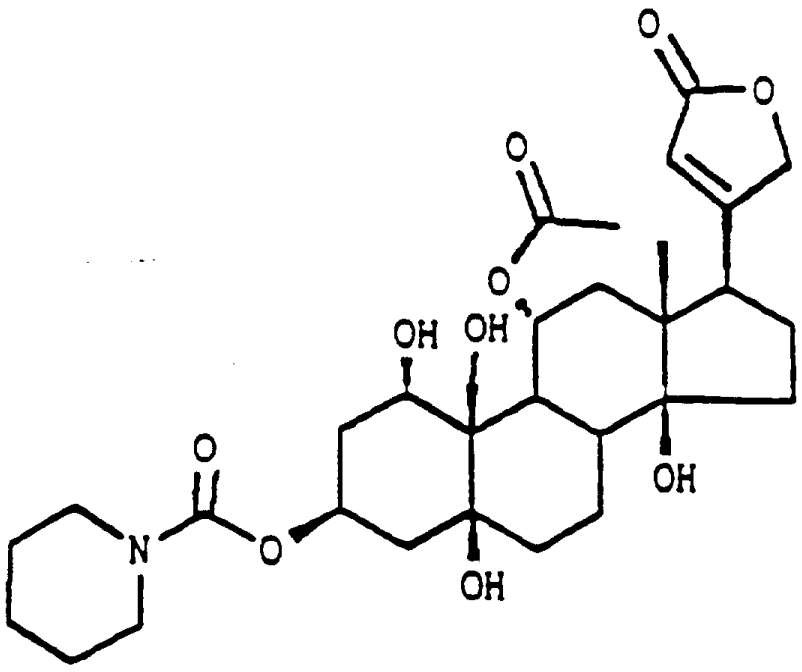
14β－羟基－3β－[(4′－氨基－1′－哌啶基)羰基氧基]－5β－卡烯－20(22)－内酯



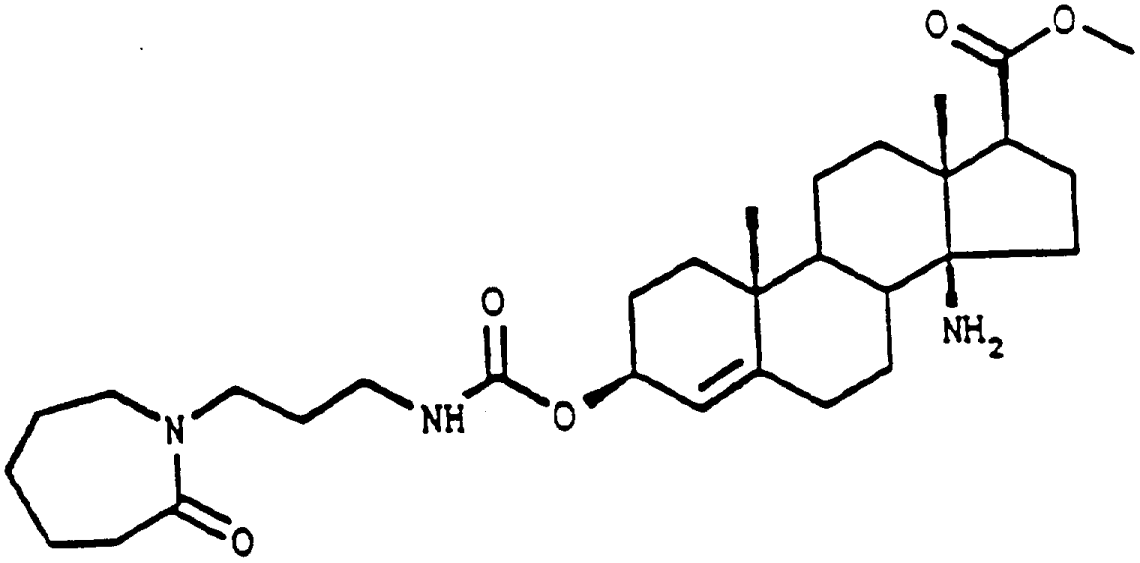
14β－羟基－3β－[(1′－哌啶基)羰基氧基]－卡烯－20(22)－内酯



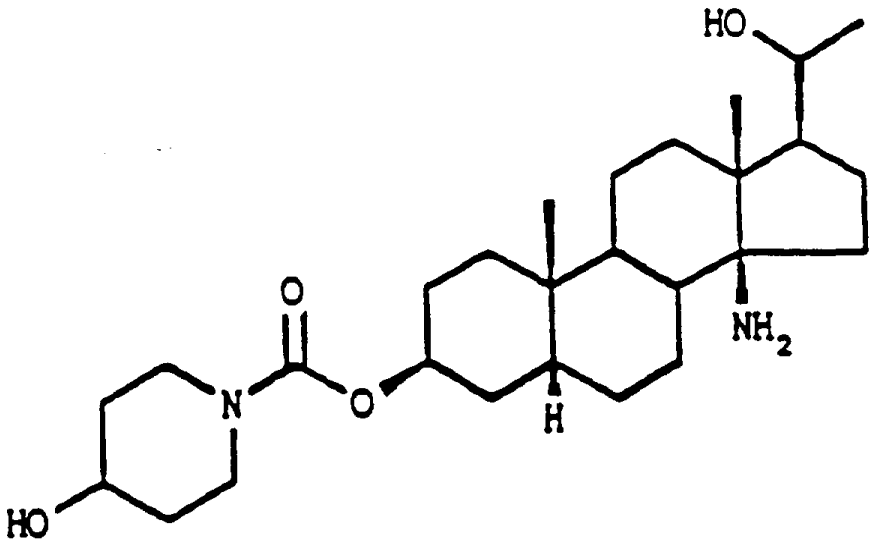
14β—氨基—3β—[(4′—氨基—1′—哌啶基)羰基氧基]—4—因烷酸，甲酯



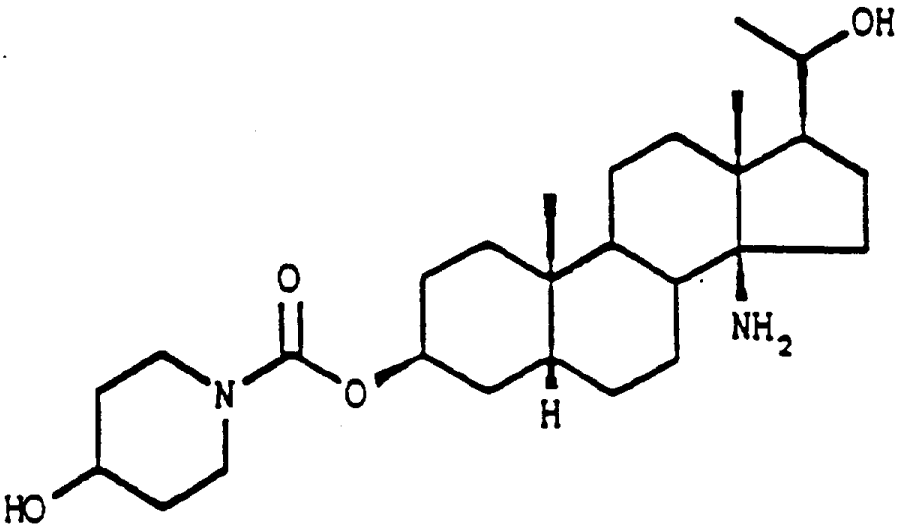
3β—[(1′—哌啶基)羰基氧基]—O—乙酰基—乌巴配基



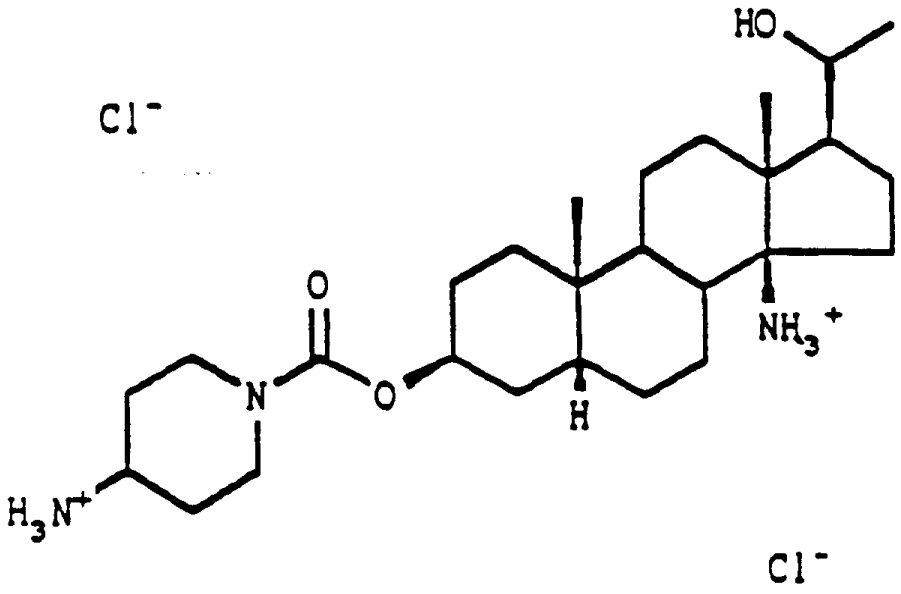
14β－氨基－3β－(2″－N－氧基－3′－六氢吖庚因基－丙基－氨基羰基氧基)－4－因烷酸，甲酯



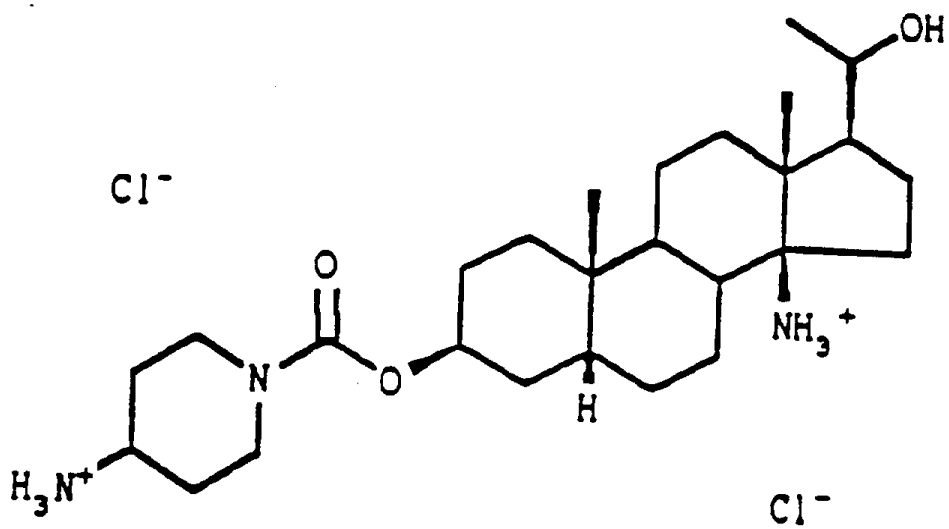
14β－氨基－3β－[(4′－羟基－1′－哌啶基)羰基氧基]－20β－孕甾烷



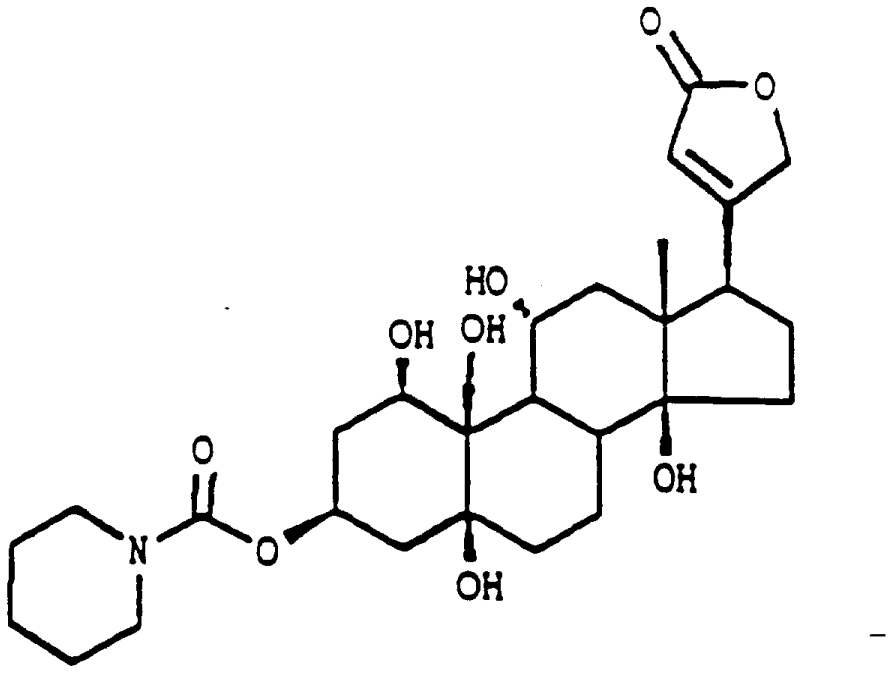
14β—氨基—3β—[(4′—羟基—1′—哌啶基)羰基氧基]—20α—羟基—孕甾烷



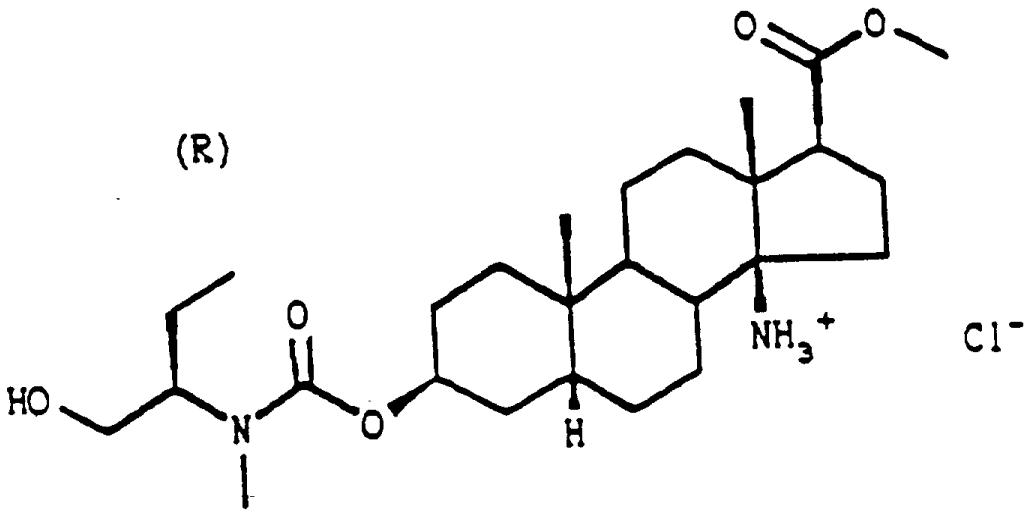
14β—氨基—3β—[(4′—羟基—1′—哌啶基)羰基氧基]—20β—羟基孕甾烷，二氢氯化物



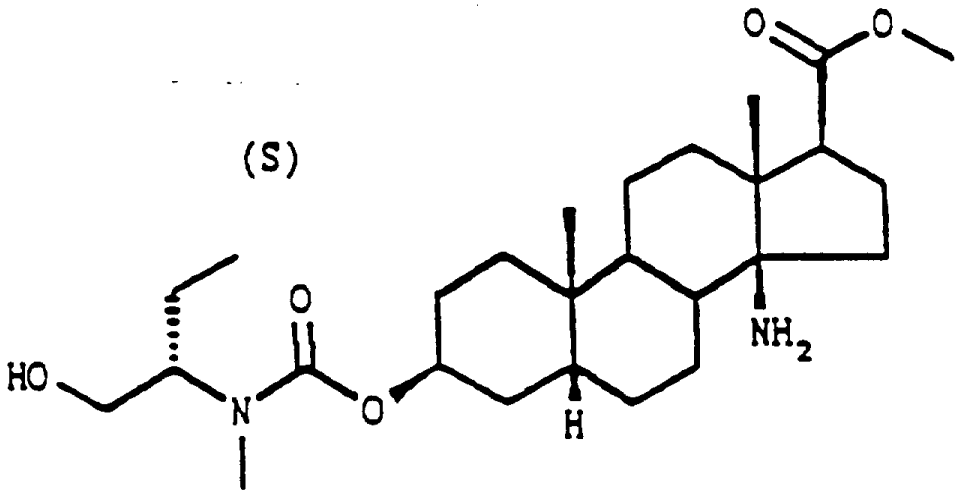
14β—氨基—3β—[(4′—羟基—1′—哌啶基)羰基氧基]—20α—羟基孕甾烷,二氢氯化物



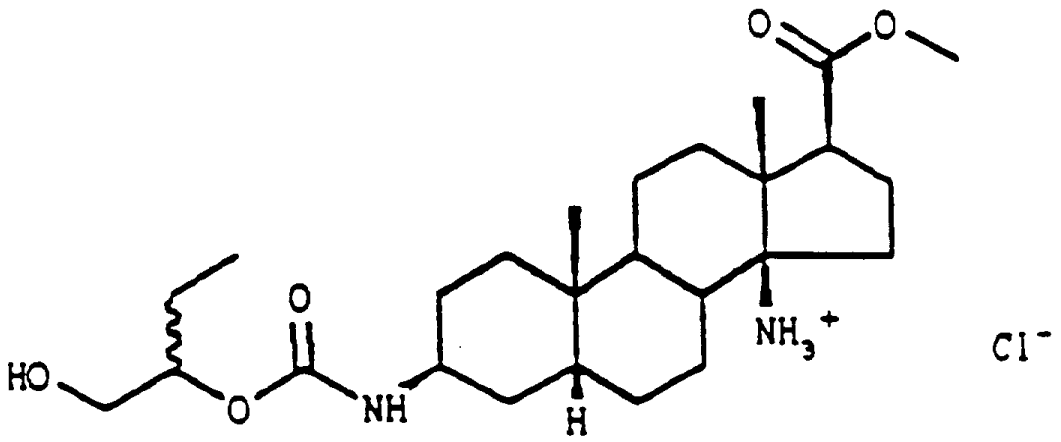
3β—O(哌啶子基甲酰基)乌巴配基



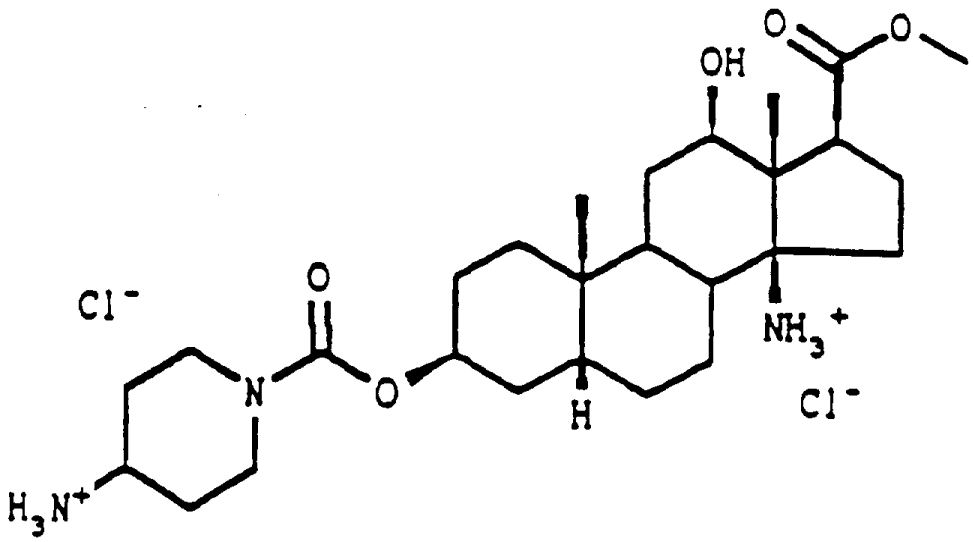
14β－氨基－N－甲基－3β－[(R)－1′－羟甲基－丙基－氨基甲酰氧基)]－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯，氢氯化物



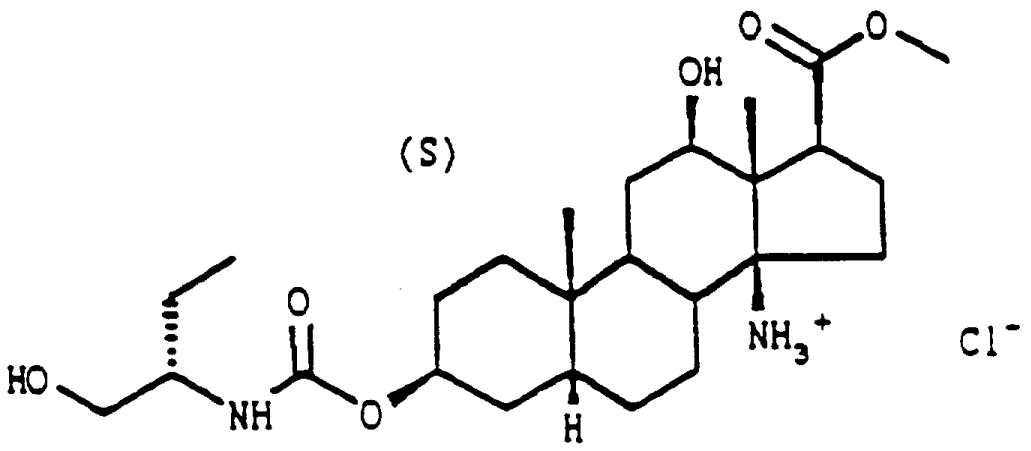
14β－氨基－N－甲基－3β－[(S)－1′－羟甲基－丙基－氨基甲酰基氧基)]－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯，氢氯化物



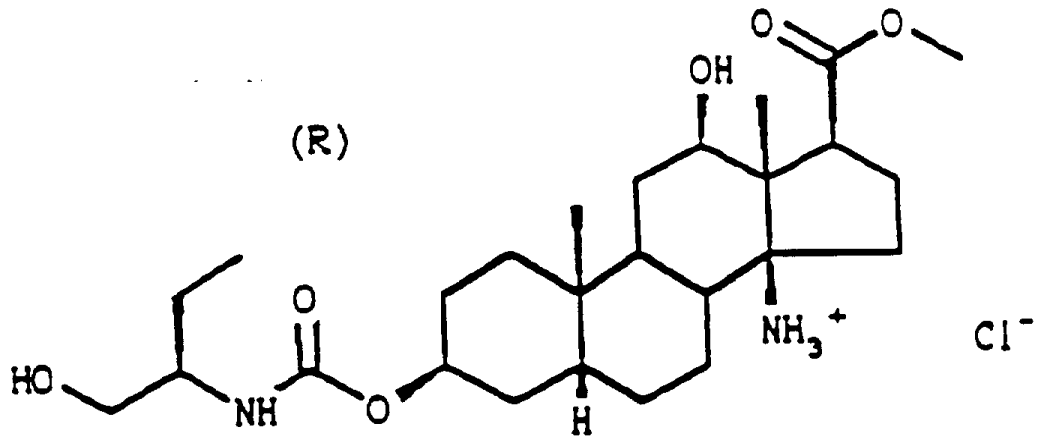
14β—氨基—3β—[(Z)—1′—羟甲基—丙基氧基甲酰基氨基)]—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，氢氯化物



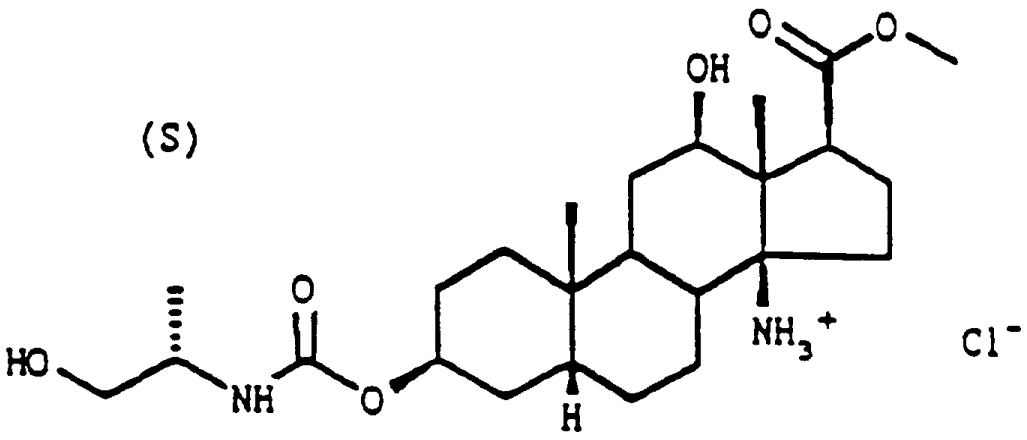
14β—氨基—12β—羟基—3β—[(4′—氨基—1′—哌啶基)羰基氧基]—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，二氢氯化物



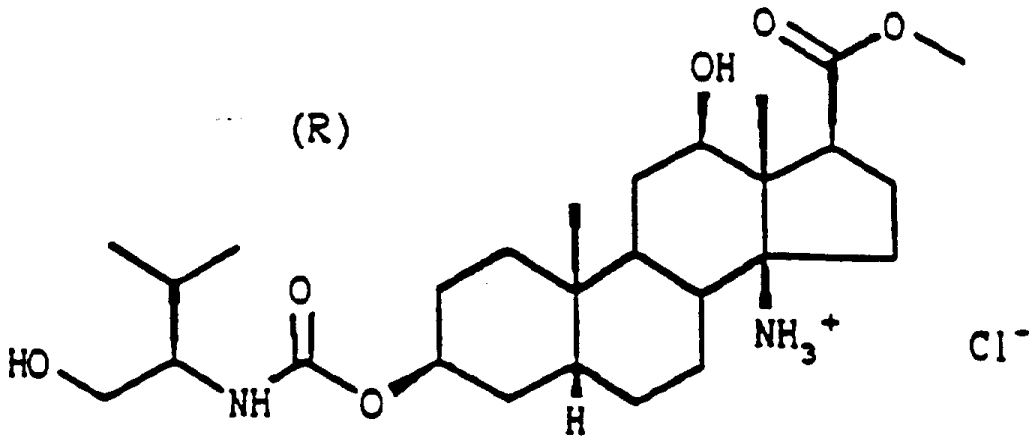
14β—氨基—12β—羟基—3β—(1′—羟甲基—(S)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，氢氯化物



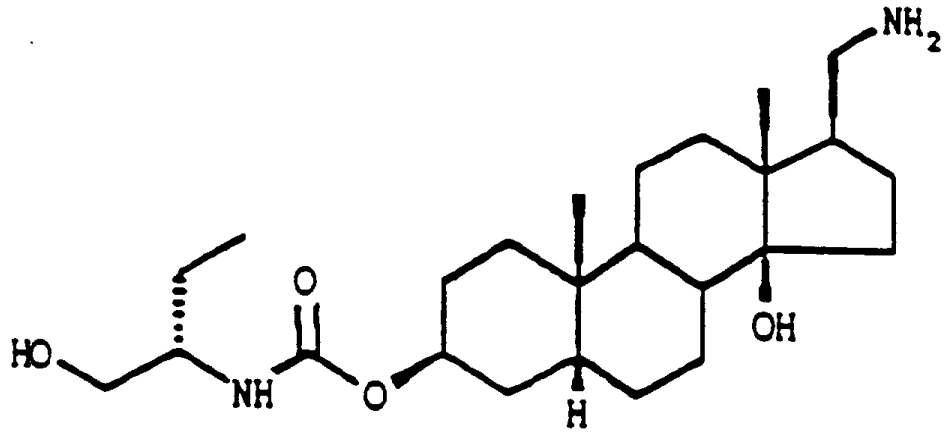
14β—氨基—12β—羟基—3β—(1′—羟甲基—(R)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯



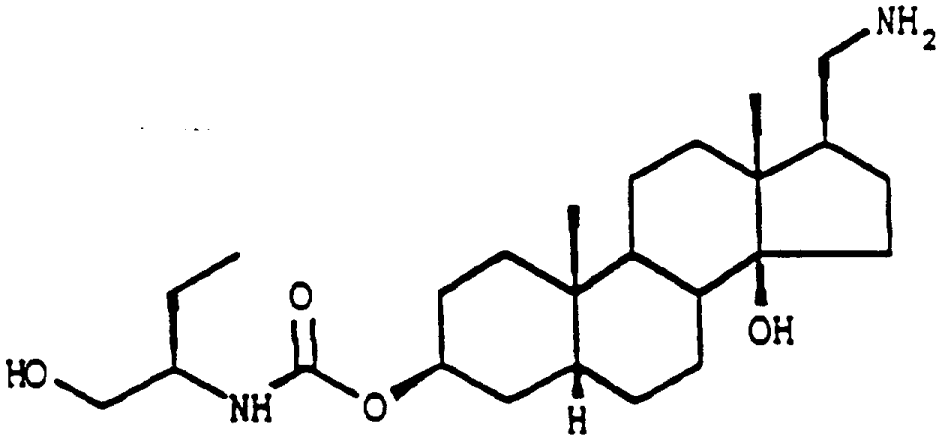
14β—氨基—12β—羟基—3β—(1′—羟甲基—(S)—甲氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，氢氯化物



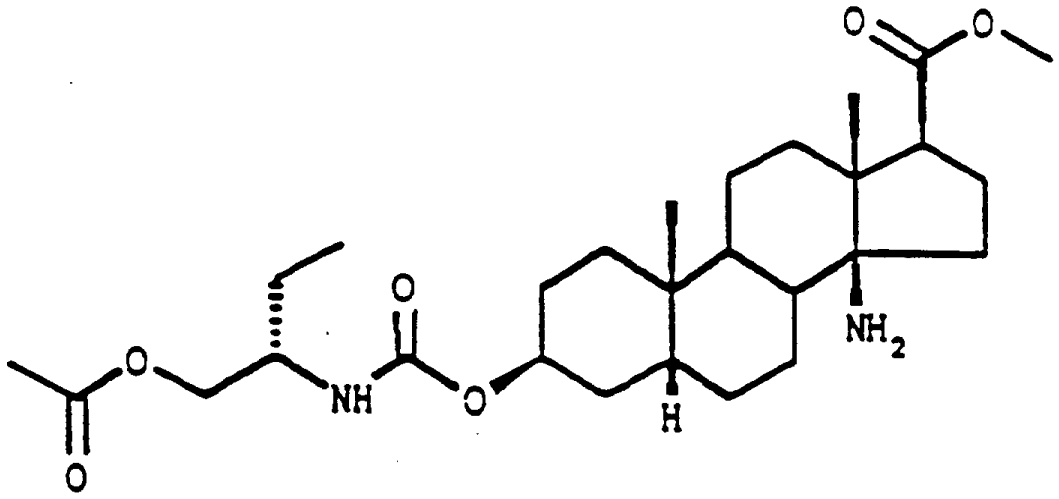
14β—氨基—12β—羟基—3β—(1′—羟甲基—(R)—2′—甲基—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，氢氯化物



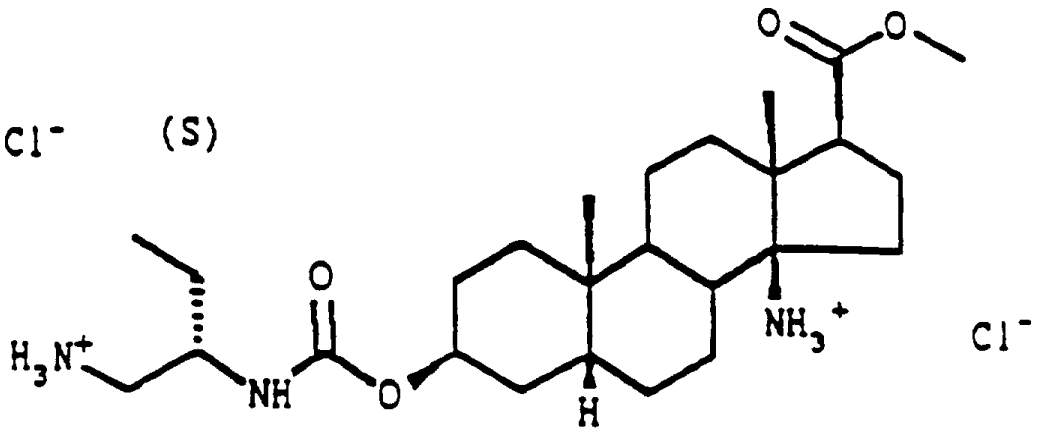
14β—羟基—17β—氨甲基—3β—(1′—羟甲基—(S)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷



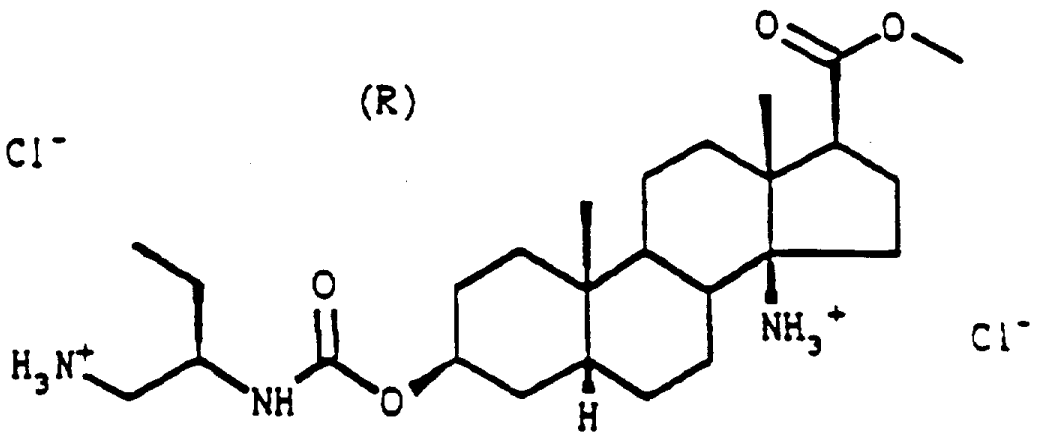
14β—羟基—17β—氨甲基—3β—(1′—羟甲基—(R)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷



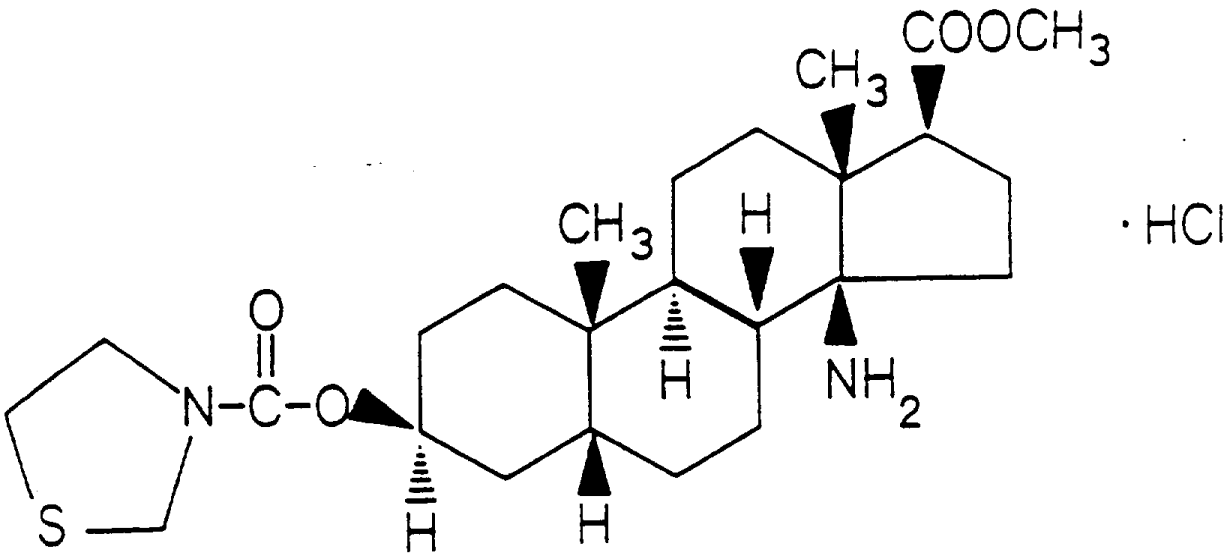
14β－氨基－3β－(1′－乙酰氧基甲基－(S)－丙氨基－羰基氧基)－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯



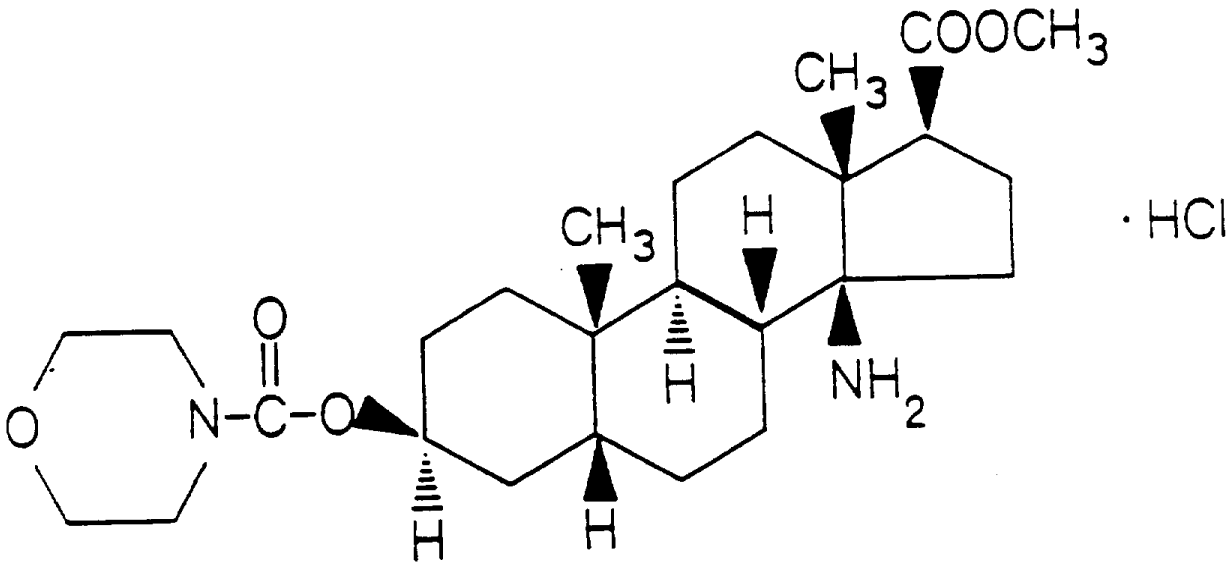
14β－氨基－3β－(1′－氨甲基－(S)－丙氨基－羰基氧基)－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯，二氢氯化物



14β—氨基—3β—(1′—氨甲基—(R)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，二氢氯化物



(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[(3—噻唑基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物



(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－吗啉基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

制备方法

一般过程

大多数的实施例的制备可按照下述方法进行:在 N_2 下　室温或稍微加热时将氨基甾族糖苷配基溶于合适的溶剂。大多数情况选择二氯甲烷作为溶剂。然后加入10%过量的1,1′－羰基二咪唑或硫代羰基二咪唑。让溶液在室温下搅拌,直至监测不到更多的起始糖苷配基(用 TLC 监测,一般需 2 天)。然后加入 3—5 当量相应合适的胺,让溶液在室温下或加热下搅拌,直至 TLC 表示不再有反应。然后减压浓缩溶液。残留物用新鲜的二氯甲烷溶解。溶液然后用水洗涤到 pH 试纸显示为中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去溶剂,残留物再溶于最少量的溶剂。用硅胶(Merck,60 级,230－240 目)柱层析纯化。收集合适的组份,合并并减压浓缩得到游离碱。游离碱用醇制 Hcl 溶液处理得到盐酸盐。

本发明化合物可根据下列非限定性实施例制得。

实施例 1

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 0.7g(0.002 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 25 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.36g(0.0022 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。咪唑中间体形成完成后(由 TLC 指示,45 小时),加入 0.75g(0.01 摩尔)1－氨基－3－丙醇,让溶液搅拌 4 天。浓缩溶液,残留物用新鲜 CH_2Cl_2 溶解,用水洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到白色黏性固体 680 毫克。将固体溶于 7 毫升 CH_2Cl_2,经硅胶柱层析(约 3x20 厘米)纯化,首先用 5%MeOH/ CH_2Cl_2(有约 7 毫升浓 NH_4OH),然后用 10%MeOH/ CH_2Cl_2(约 10 毫升浓 NH_4OH)洗脱。收集流份,合并并浓缩。残留物用乙醇 HCl 处理得到分析纯的(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 2

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[(3－羟基哌啶子基羰基)氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 下并搅拌 1/2 小时后,向 1.4g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。在室温下搅拌 48 小时后加入 2.02g(0.020 摩尔)(见注 1)3－羟基哌啶。48 小时后(见注 2)过滤稍浑浊的溶液,减压浓缩滤液得到白色黏性固体(见注 3)。将该固体残留物再溶于新鲜 CH_2Cl_2(40 毫升),该溶液用蒸馏水(5x30

毫升)洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到 1.77 克白色固体,TLC($CHCl_3$:MeOH=9/1 或 8/2)显示出两个点。固体经闪蒸色谱层析(flash chromatography)(5%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化得到分析纯的(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[(3—羟基哌啶子基羰基)氧基]雄甾烷—17—羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

注 1:胺的用量可减到 3—倍。

注 2:反应时间的长度从 2—7 天,应用 TLC 来监控。

注 3:该步骤可消除。

实施例 3

(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(3—甲氧基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.4g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—羟基雄甾烷—17—羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′—羰基二咪唑(Aldrich)。让混合物在 N_2 下搅拌 43 小时,然后加入 1.78g(0.02 摩尔)3—甲氧基丙胺,让混合物在 N_2 和室温下搅拌 4 天。减压蒸去溶剂后得到粘稠的液体残留物。该液体残留物用新鲜 CH_2Cl_2 再溶解,用蒸馏水洗到 pH 试纸为中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,蒸去溶剂得到 1.65g 白色固体。该固体经闪蒸色谱层析纯化,用硅胶(Merck,60 级,230—240 目),并用有 10 毫升浓 NH_4OH 的 5%MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱。收集流份,合并含有产物的馏份并蒸发得到 1.15g 黏性固体。将固体溶于 SDA—32 并用 EtOH/HCl 处理。搅拌一段时间后,蒸去溶剂得到粘稠液体。再加入新鲜的 SDA—32,再蒸发。然后加入 CH_2Cl_2,蒸发得到白色固体。再将该过程,重复一次,在 70℃干燥残留的白色固体得到(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(3—甲氧基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 4

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌 1/2 小时后向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的混合物中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。让溶液在 N_2 和室温下搅拌 45 小时,然后加入 1.78g(0.02 摩尔)2－氨基－1－丁醇,让混合物搅拌。4 天后减压浓缩溶液,残留物溶于新鲜 CH_2Cl_2,用蒸馏水洗到 pH 试纸为中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,蒸去 CH_2Cl_2 得到 1.75g 白色粘稠固体。该固体经闪蒸色谱层析纯化,合并馏份,浓缩,残留物用 EtOH/HCl 处理。蒸去乙醇后固体残留物再溶于 EtOH,再浓缩,残留物固体再溶于 CH_2Cl_2,并浓缩。再重复一次该过程,在 70℃ 干燥残留的白色固体得到分析纯的(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 5

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[4－羟基－2－(羟甲基)丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 下将 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)和 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑在 40 毫升 CH_2Cl_2 的混合物中搅拌 42 小时。然后加入 2.38g(0.02 摩尔)4－羟基－2－(羟甲基)－丁胺,让混合物在 N_2 下搅拌 5 天。将顶部油层与 CH_2Cl_2 层分离。减压浓缩溶剂得到 3.46g 稠状液体。该液体用 CH_2Cl_2 稀释,然后用水洗到 pH 试纸为中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,蒸去溶剂得到 1.48g 白色固体。该固体经闪蒸色谱层析纯化,用(在

1升溶剂中)具有10毫升浓NH_4OH的5%MeOH/ CH_2Cl_2洗脱。收集流份,合并,浓缩,并再进行色谱层析得到带有1摩尔H_2O的(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[4－羟基－2－(羟甲基)丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例6

(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在N_2和室温下搅拌1/2小时后向1.40g(0.004摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利4,885,280的方法制得,这里列出供参考)在50毫升CH_2Cl_2的溶液中加入0.72g(0.0044摩尔)1,1′－羰基二咪唑。搅拌48小时后,加入1.50g(0.02摩尔)(R)－丙氨酸醇。让溶液搅拌5天,然后减压浓缩。残留液体用新鲜CH_2Cl_2稀释,用蒸馏水洗到pH试纸为中性。用$MgSO_4$干燥后,减压蒸去溶剂得到1.7g白色粘稠固体。该固体经闪蒸色谱层析纯化,用(在1升溶剂中具有10毫升浓NH_4OH)的5%MeOH/ CH_2Cl_2洗脱。合并含一个产品点的流份,减压浓缩得到1.15g白色固体。用乙醇HCl处理,浓缩溶剂,然后用SDA洗涤一次,用CH_2Cl_2洗涤两次,得到(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例7

(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在N_2和室温下搅拌1/2小时后向1.40g(0.004摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利4,885,280的方法制得,这里列出供参考)在50毫升CH_2Cl_2的溶液中加入0.72g(0.0044摩尔)1,1′－羰基二咪唑。搅拌48小时

后，加入 1.78g(0.02 摩尔)(R)－2－氨基－1－丁醇，让溶液搅拌，5 天后，按实施例 6 的相同方法处理反应溶液。得到 1.7g 粗制游离碱。固体用重力柱层析纯化(硅胶，230－240 目，5%MeOH/CH_2Cl_2，NH_4OH)(依靠重力自然流出的柱层析)得到 1.15g 白色固体。用 EtOH/HCl 处理，并按实施例 6 的方法精制得到(3β(R)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 8

(3β(S)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在 N_2 和室温下搅拌 1/2 小时后向 1.40g(0.004 摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 50 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1，1′－羰基二咪唑。让反应混合物在 N_2 下搅拌 2 天后，加入 1.78g(0.02 摩尔)(S)－2－氨基－1－丁醇，让溶液搅拌 4 天后，按实施例 7 的相同方法处理反应溶液。经过闪蒸色谱层析后得到 1.15g 游离碱。用一般的处理方法将它转换成它的盐酸盐，得到(3β(S)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 9

(3β(R)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)－2－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在 N_2 和室温下搅拌时向 1.40g(0.004 摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 50 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1，1′－羰基二咪唑。搅拌 2 天后，加入 2.

06g(0.02摩尔)(R)－(－)－2－氨基－3－甲基－1－丁醇，让混合物在室温和N_2下搅拌5天，按实施例8的相同方法处理反应溶液。用闪蒸色谱层析纯化(5%MeOH/CH_2Cl_2，NH_4OH)得到1.0g粘稠固体。用乙醇HCl处理，然后用SDA－32和CH_2Cl_2洗涤得到分析纯的(3β(R)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)－2－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例10

(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[(3－二乙氨基－2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

在N_2和室温下向1.40g(0.004摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(根据美国专利4,885,280的方法制得，这里列出供参考)在40毫升CH_2Cl_2的溶液中加入0.72g(0.0044摩尔)1，1′－羰基二咪唑。搅拌2天后，加入2.92g(0.02摩尔)1－氨基－3－二乙氨基－2－丙醇，溶液稍变浑浊。混合物在室温和N_2下搅拌3天后，按实施例8的相同方法处理反应溶液。粗制固体(1.8g)用闪蒸色谱层析纯化(5%MeOH/CH_2Cl_2，NH_4OH)得到粘稠固体。用乙醇HCl处理得到(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[(3－二乙氨基－2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例11

(3β(S)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[(1－羟甲基)－2－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在N_2和室温下经1/2小时搅拌后向1.40g(0.004摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(根据美国专利4,885,280的方法制得，这里列出供参考)在50毫升CH_2Cl_2的溶液中加入0.72g(0.0044摩尔)1，1′－羰基二咪唑。在室温下搅

拌 48 小时后，加入 1.05g(0.02 摩尔)(S)－(－)－2－氨基－3－甲基－1－丁醇，搅拌 3 天后，TLC 表示有咪唑中间体存在，再加入 1.05g 胺，并让混合物进一步搅拌 5 天，浓缩反应溶液，用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解残留物，用水充分洗涤到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后减压除去 CH_2Cl_2 得到 1.6g 粗制游离碱，用闪蒸色谱层析纯化(5%MeOH/CH_2Cl_2，NH_4OH)，合并含有大部分产物的流份，减压浓缩得到游离碱，用乙醇 HCl 溶液处理将它转化为它的氢氯化物盐，在 70℃下干燥得到分析纯的(3β(S)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[(1－羟甲基)－2－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 12

(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[3－(二乙氨基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 和室温下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 50 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1，1′－羰基二咪唑。在室温下搅拌 2 天后，加入 2.6g(0.02 摩尔)3－二乙氨基丙胺。让溶液在室温下搅拌，然后减压浓缩，残留液体用新鲜 CH_2Cl_2 溶解，用蒸馏水洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后，减压蒸去 CH_2Cl_2 得到 1.68g 粗制粘稠固体。该固体经闪蒸色谱层析纯化两次得到游离碱。用乙醇 HCl 处理，浓缩溶剂，然后用 SDA 洗涤一次，用 CH_2Cl_2 洗涤两次，得到两批(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[3－(二乙氨基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 13

(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[[2－(二乙氨基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 50 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。混合物在室温下搅拌 2 天后,加入 2.24g(0.02 摩尔)N,N′－二乙基亚乙胺。搅拌 48 小时后,减压浓缩,残留物用新鲜 CH_2Cl_2 溶解,用蒸馏水洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到 1.55g 粗制游离碱。该固体经闪蒸色谱层析(首先用 3%MeOH/CH_2Cl_2(NH_4OH),然后用 4%和 7% MeOH/CH_2Cl_2 洗脱)纯化得到游离碱。用乙醇 HCl 处理得到分析纯的(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－(二乙氨基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 14

(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[　(1－羟甲基)－3－甲基丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。让溶液搅拌 2 天,然后加入 2.34g(0.02 摩尔)(S)－(＋)－亮氨酸醇。让溶液搅拌 4 天,然后加热回流过夜。除去溶剂,残留物用新鲜 CH_2Cl_2 溶解,用水充分洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到粗制游离碱,它经闪蒸色谱层析纯化,然后用乙醇 HCl 处理得到分析纯的(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[(1－羟甲基)－3－甲基丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 15

(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－羟基－1－(苯甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。混合物在室温下搅拌 2 天后,加入 1.8g(0.012 摩尔)(S)－2－氨基－3－苯基－1－丙醇。搅拌 3 天后没有产物形成(TLC)。再加入 0.6g(0.004 摩尔)胺,让溶液加热至沸达 2 天。冷却到室温后让溶液再搅拌 10 天。减压浓缩溶液,残留物用新鲜 CH_2Cl_2 溶解,用蒸馏水洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2,残留物经闪蒸色谱层析(5%MeOH/CH_2Cl_2,NH_4OH 洗脱)纯化。合并流份并浓缩得到游离碱,用乙醇 HCl 处理得到(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－羟基－1－(苯甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 16

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－氨基－2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。让溶液搅拌 2 天,然后加入 1.8g(0.02 摩尔)1,3－二氨基－2－羟丙烷。使混合物回流加热 3 天,过滤除去在烧瓶颈部形成的一些固体。滤液用蒸馏水充分洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到 1.15 克白色固体。固体经闪蒸色谱层析(10%MeOH/CH_2Cl_2(NH_4OH)洗脱)纯化。合并流份并浓缩得到粘稠液体,用乙醇 HCl 处理得到分析纯的(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－氨基－2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 17

(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 50 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.72g(0.0044 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。搅拌 2 天后,将 2.74g(0.02 摩尔)S－2－苯基甘氨酸醇溶于最少量的 CH_2Cl_2,并加到反应混合物中。使反应混合物回流加热 4 天,再加入 0.54g(0.004 摩尔)(S)－2－甘氨酸醇。使混合物进一步回流加热 6 天。减压浓缩溶液,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,用蒸馏水充分洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到粗制游离碱。固体经闪蒸色谱层析(5% $MeOH/CH_2Cl_2$,NH_4OH 洗脱)纯化。用乙醇 HCl 处理得到两批(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 18

(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(1－羟甲基－2－甲基丙基)氨基]硫代甲基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 1.40g(0.004 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 50 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.78g(0.0044 摩尔)1,1′－硫代羰基二咪唑。在室温下搅拌 2 天后,使溶液回流加热过夜,再加入 0.16g(0.009 摩尔)1,1′－硫羰基二咪唑。让溶液在室温下再搅拌 3 天;然后向反应混合物中加入 2.06g(0.02 摩尔)(S)－2－氨基－3－甲基－1－丁醇。使溶液再搅拌 3 天。减压除去溶剂,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,用 H_2O 充分洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 得到粗制游离碱。固体经

闪蒸色谱层析纯化，然后用乙醇 HCl 处理得到分析纯的(3β(S)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[(1－羟甲基－2－甲基丙基)氨基]硫代甲基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 19

(3β，5β，14β，17β)－3－[[[3－(乙酰氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

将 1.0g(0.002 摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[(3－羟基哌啶子基羰基)氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物的游离碱在 30 毫升 CH_2Cl_2 和几滴水乙酸的溶液回流加热 4 天。在室温下再静置 1 天后，减压浓缩溶液得到 0.95g 固体。该固体经闪蒸色谱层析(5%MeOH/CH_2Cl_2，NH_4OH 洗脱)纯化得到游离碱，用醇制 HCl 处理将它转化为最终产物的氢氯化盐，(3β，5β，14β，17β)－3－[[3－(乙酰氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物。

实施例 20

(3β(S)，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基)氨基]羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物

在 N_2 和搅拌下向 800 毫克(0.0023 摩尔)(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－羟基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺，氢氯化物在 100 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.41g(0.0025 摩尔)1，1′－羰基二咪唑。让溶液搅拌到 TLC 所指示的无起始物质存在。然后加入 1.58g(0.012 摩尔)(S)－苯基－甘氨酸醇。使溶液回流加热 6 天。蒸去 CH_2Cl_2，加入 35 毫升苯。让溶液加热至沸达 1 小时，然后冷却。除去溶剂，残留物用新鲜 CH_2Cl_2 溶解。CH_2Cl_2 溶液用 H_2O 充分洗到中性。用 $MgSO_4$ 干燥后，减压蒸去 CH_2Cl_2。残留的米黄色固体(0.66g)经柱层析纯化。合并流份并浓缩得到总共 470 毫克固体。一部分固体用乙醇 HCl 处理转化为它的氢氯化物盐。让固体在 77℃的真

空下干燥5天，得到分析纯的(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基)氨基]羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物最终产物。

实施例21

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基]羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物

使2.08克(0.006摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺，游离碱在750毫升CH_2Cl_2的混合物回流加热6小时。滤去不溶物。在N_2和搅拌下向滤液中加入0.98g(0.006摩尔)1,1′－羰基二咪唑。让溶液在室温下搅拌过夜，然后通过蒸馏使溶液的体积减少到一半。剩余的溶液再加热回流2天，并加入0.54g(0.004摩尔)1,1′－羰基二咪唑。再加热7小时后，TLC指示仅有单个点存在。然后加入2.78g(0.03摩尔)3－羟基哌啶。使溶液回流加热4天。在顶部形成粘稠油，分离各层。CH_2Cl_2层用H_2O充分洗涤至中性。用$MgSO_4$干燥后，减压蒸去CH_2Cl_2，得到(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基]羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺。该固体用乙醇HCl处理转化为它的氢氯化物盐最终产物。油层用水稀释，用CH_2Cl_2萃取。CH_2Cl_2萃取物也用$MgSO_4$干燥，减压浓缩得到(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基]羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物。

实施例22

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[4－羟基－1－哌啶基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在N_2的覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.03g，2.95毫摩尔)(根据美国专利4,885,280的方法制得，这里列出供参考)在25毫升CH_2Cl_2的搅拌着的溶

液用羰基二咪唑(0.58g，3.55 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离出反应中间体，但直接用 4—羟基哌啶(1.49g，14.75 毫摩尔)处理。

在氮气和室温下使反应物继续搅拌 1 天。过滤反应混合物，减压浓缩滤液得到油状残留物。残留物在硅胶柱上进行色谱层析，用含 1%NH_4OH 的 7%MeOH/93%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱的纯产物。通过将游离碱溶于无水醇类，然后加入饱和乙醇/HCl 搅拌处理来制备产物。减压浓缩醇性溶液，留下了油状残留物。油状残留物用 4 X 50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯的(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[(4—羟基—1—哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 23

(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[4—(2—羟乙基]—1—哌嗪基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 的覆盖下将(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—羟基雄甾烷—17—羧酸，甲酯(1.03g，2.95 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 25 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用 1,1′—羰基二咪唑(0.58g，3.55 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 24 小时，然后用 4—羟基乙基哌嗪(1.92g，14.75 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌过夜。减压浓缩反应溶液，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解。CH_2Cl_2 溶液用 4 X 25 毫升水洗涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤。减压蒸发滤液得到重 0.94g 油状残留物。粗制游离碱硅胶柱上进行色谱层析，用含 1%NH_4OH 的 5% MeOH/95%CH_2Cl_2 洗脱。将纯游离碱碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl 处理得到(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[4—(2—羟乙基—1—哌嗪基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 24

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－甲基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 的覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.03g, 2.95 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 25 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.58g, 3.55 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离反应中间体,而直接用 3－甲基哌啶(1.46g, 14.75 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌 1 天。减压浓缩反应溶液留下了油状残留物,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,并用 4×50 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下油状残留物(1.81g)。残留物在硅胶柱上进行色谱层析,用含 0.7%NH_4OH 的 5% MeOH/95%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。将纯游离碱溶于无水乙醇,然后用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－甲基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 25

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[4－(2－羟乙基)－1－哌啶基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 的覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.55g, 4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用 1,1′－羰基二咪唑(0.87g, 5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌过夜,然后用 2－羟乙基哌啶(2.86g,22.13 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌 2 天。减压浓缩反应溶液留下了油状残留物,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,并用 4×30 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了白色固体残留物(2.09g)。残留物在硅

胶柱上进行色谱层析，用含 1%NH_4OH 的 5%MeOH/95%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。将纯游离碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[4－(2－羟乙基)－1－哌啶基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 26

(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在 N_2 下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用 1,1′－羰基二咪唑(0.87g，5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌过夜得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 L－2－氨基－1－丙醇(1.66g,22.13 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌 3 天。减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 4×75 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物。反应残留物在硅胶柱上进行色谱层析，用含 1%NH_4OH 的 5% MeOH/95%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。将游离碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)乙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 27

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[2,3－二羟丙基氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷

－17－羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87g，5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌过夜得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 2,3－二羟基－1－丙胺(2.02g,22.13 毫摩尔)处理。反应混合物然后用 DMF 处理以得到溶液。在氮气和室温下使反应物搅拌 5 天。减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 4×75 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(1.28g)。反应残留物在硅胶柱上进行色谱层析，用含 1%NH_4OH 的 7%MeOH/93%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。将游离碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[2,3－二羟丙基氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 28

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87g，5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 DL－1－氨基－2－丙醇(1.66g,22.13 毫摩尔)处理。

在氮气和室温下使反应物搅拌 2 天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 4×75 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(1.40g)。残留物在硅胶柱上进行色谱层析，用含 0.7%NH_4OH 的 5%MeOH/95%CH_2Cl_2 洗脱

得到游离碱。将游离碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 29

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－甲基－1－哌嗪基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87g，5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 4－甲基－1－哌嗪(2.22g,22.13 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌 2 天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 4×30 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(1.82g)。反应残留物在硅胶柱上进行色谱层析，用含 0.07%NH_4OH 的 3%MeOH/97%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。将游离碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－甲基－1－哌嗪基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 30

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[2－羟基－3－(1－哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.48g，4.25 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280

的方法制得，这里列出供参考）在37.5毫升CH_2Cl_2的搅拌着的溶液用1,1'—羰基二咪唑(0.83g，5.12毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌过夜得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用1—氨基甲基—2—哌啶基乙醇(3.36g,21.25毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌5天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的CH_2Cl_2溶解，并用4×50毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物。反应残留物在硅胶柱上进行色谱层析，用含0.7%NH_4OH的5%MeOH/95%CH_2Cl_2洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了半固体状残留物。该残留物用3×70毫升CH_2Cl_2冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[[2—羟基—3—(1—哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例31

(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[[(2—羟乙基)氨基]乙基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物

在N_2覆盖下将(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—羟基雄甾烷—17—羧酸，甲酯(1.55g，4.42毫摩尔)(根据美国专利4,885,280的方法制得，这里列出供参考)在37.5毫升CH_2Cl_2的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87g，5.37毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌2天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用2—(2—氨乙基氨基)乙醇(2.30g,22.13毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌2天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，反应残留物用新鲜的CH_2Cl_2溶解，并用4×75毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了白色固体残留物(1.08g)。将游离碱溶于无水乙醇，然后用饱和乙醇/HCl搅拌处理。过滤醇混合物，滤液用Darco(硅藻土)处理。减压浓缩醇溶液得到粗产品。使粗产品在硅胶柱上进行色谱层析，用20%MeOH/80%$CHCl_3$，然后是30%MeOH/70%$CHCl_3$洗脱得到分析

纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[(2－羟乙基)氨基]乙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 32

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.31g, 3.75 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 31.8 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.74 g, 4.56 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 L－正缬氨酸醇(norvolinol)(1.94g, 18.83 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌 2 天后,减压浓缩反应溶液留下了油状残留物,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,并用 4×50 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(1.75g)。残留物经硅胶色谱层析,用含 1%NH_4OH 的 7% MeOH/93%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 4×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(羟甲基)丁基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 33

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟乙基)甲基氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.55g, 4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87 g, 5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 2－甲基氨基乙醇(1.

66g，22.13 毫摩尔）处理。在氮气和室温下使反应物搅拌 2 天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 4×50 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了白色固体残留物（1.54g）。残留物经硅胶色谱层析，用含 0.7%NH_4OH 的 7%MeOH/93%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 3×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯（3β，5β，14β，17β）－14－氨基－3－[[[(2－羟乙基）甲基氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 34

（3β，5β，14β，17β）－14－氨基－3－[[[(4－氨基苯基）氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

A.（3β，5β，14β，17β）－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

将（3β，5β，14β，17β）－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯（0.90g，0.0026 摩尔）（根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考）溶于甲醇（5 毫升）。滴加入盐酸甲醇液酸化到 pH 为 1，使溶液在室温下搅拌 10 分钟。减压浓缩溶液得到油状物。用无水乙醚研磨油状物形成固体，过滤收集，空气干燥得到 1.00 克（100%）盐酸盐。该化合物用于下步。

B.（3β，5β，14β，17β）－14－氨基－3－[[[(4－硝基苯基）氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

向 1（1.0g，0.0026 摩尔）在无水二氯甲烷（250 毫升）中加入 4－硝基苯基异氰酸酯（1.2g，0.0073 摩尔，2.8 当量）。使混合物回流加热 20 小时。冷却到室温时，减压浓缩反应混合物得到黄色固体。固体经硅胶（230－400 目）色谱层析，用 100%二氯甲烷洗脱以除去非极性的杂质，然后用 9:1 二氯甲烷:甲醇洗脱得到产物。合并含产物

的组份，真空干燥 2 小时得到 0.72g(51%)氨基甲酸酯产物。该产物用于下个步骤。

C.(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(4－氨基苯基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

将化合物 2(0.72g，0.0013 摩尔)溶于甲醇(100 毫升)。向溶液中加入 10%在活性碳上的钯(0.1g)，使混合物在帕尔(Parr)设备上氢化 2 小时。反应混合物经硅藻土过滤，减压浓缩滤液得到固体。固体经硅胶(230－400 目)色谱层析纯化，用 9:1 二氯甲烷:甲醇洗脱。合并含纯产物的组份，减压浓缩得到固体。将固体溶于甲醇(2 毫升)，用盐酸甲醇溶液酸化到 pH 为 1。加入无水乙醚得到固体沉淀。过滤收集固体，真空 100℃下干燥 24 小时得到(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(4－氨基苯基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 35

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[3－(二丁基氨基)－2－羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

A.1－(二正丁基氨基)－2,3－环氧丙烷

在 1 小时里用二正丁胺(29.73g，0.23 摩尔)滴加处理表氯醇(20.0g,0.22 摩尔)，然后在室温下持续搅拌过夜。反应混合物用 20%K_2CO_3(50 毫升)洗涤。有机层然后与 40%NaOH 一起搅拌 1 小时，然后用 3×100 毫升醚类萃取。合并醚萃取物，用水(100 毫升)洗涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。减压浓缩滤液得到 39.42g 粗产品(I)。使粗产品在 52°/0.15mmHg 下蒸馏得到 8.24g(20.2%)纯品作为用于 B 部分的中间体。

B.3－(二丁基氨基)－2－羟丙基胺

将含 I(4.07g，0.02 摩尔)饱和甲醇胺溶液放在高压气体罐中。将高压气体罐在 100℃下加热 2 天。在 90°/0.3mmHg 下减压浓缩反

应溶液得油状残留物。过滤残留物，滤液 II(4.27 克)直接用于 C 部分的中间体而无需进一步的纯化。

C. (3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[3－(二丁基氨基)－2－羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87 g，5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 II(4.27g，21.12 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌 2 天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 3×75 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(4.78g)。反应残留物经硅胶色谱层析，用含 0.7%NH_4OH 的 5%MeOH/95%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 4×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[3－(二丁基氨基)－2－羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 36

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[3－[双(2－甲丙基)氨基]－2 羟丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

A. 1－(二异丁基氨基)－2,3－环氧丙烷

在 1 小时里用二异丁胺(31.14g，0.24 摩尔)滴加处理表氯醇(21.0g,0.23 摩尔)，然后在室温下持续搅拌过夜。反应混合物用 20%K_2CO_3(50 毫升)洗涤。有机层然后与 40%NaOH 一起搅拌 1 小时，然后用 3×100 毫升乙醚萃取。合并醚萃取物，用水(100 毫升)洗

涤。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。减压浓缩滤液得到粗产品 I。使粗产品在 68°/0.1mmHg 下蒸馏得到 15.83g(37.14%)纯品用于 B 部分的中间体。

B. 3—(二异丁基氨基)—2—羟丙基胺

将含 I(4.86g，0.02 摩尔)饱和甲醇胺溶液放在高压气体罐中。将高压气体罐在 100℃下加热 2 天。减压浓缩反应溶液得到油状残留物。研磨和过滤残留物。减压浓缩滤液得到油状物质 II(3.56g，80.1%)，它可直接用于 C 部分的中间体而无需进一步的纯化。

C. (3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[3—[双(2—甲丙基)氨基]—2 羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—羟基雄甾烷—17—羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用 1,1′—羰基二咪唑(0.87 g，5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 II(3.56g，17.62 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌 2 天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解，并用 10×100 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(3.96g)。反应残留物经硅胶色谱层析，用含 0.7%NH_4OH 的 5%MeOH/95% CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。将溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 4×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[3—[双(2—甲丙基)氨基]—2 羟丙基]氨基羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 37

(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[[1—(苯甲基)—4—哌啶基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物

在N_2覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(4.0g, 11.44毫摩尔)(根据美国专利4,885,280的方法制得,这里列出供参考)在97.1毫升CH_2Cl_2的搅拌着的溶液用1,1'羰基二咪唑(2.25 g, 13.88毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌过夜得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用4－氨基－1－苄基哌啶(10.90g, 57.28毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌2天后,减压浓缩反应溶液留下了油状残留物(2.06g),残留物用新鲜的CH_2Cl_2(300ml)溶解,并用6×300毫升水洗涤到pH中性。减压浓缩有机层留下了白色固体残留物(2.06g)。残留物经硅胶色谱层析,用含0.7%NH_4OH的10%MeOH/90%CH_2Cl_2洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用3×50毫升CH_2Cl_2冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[1－(苯甲基)－4－哌啶基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例38

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

A. 将2－羟基－1－甲丙胺、反式－2,3－环氧丁烷(5.0g, 0.008摩尔)在饱和甲醇/胺(30ml)中的溶液放在不锈钢蒸煮高压气体罐中。将该高压气体罐在100℃下加热3天。取出反应溶液,减压浓缩反应溶液得到油状残留物。研磨和过滤残留物。减压浓缩滤液得到油状物质(3.39g)蒸馏(27℃,0.2mmHg)油状残留物得到用于B部分的中间体胺I(1.4g,21%)。

B. (3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在N_2覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.55g, 4.42毫摩尔)(根据美国专利4,885,280

的方法制得，这里列出供参考）在37.5毫升CH_2Cl_2的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.87g，5.37毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌2天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用I(1.40g，15.70毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌2天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的CH_2Cl_2溶解，并用6×120毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(2.09g)。反应残留物经硅胶色谱层析，用含0.7%NH_4OH的10%MeOH/90%CH_2Cl_2洗脱得到游离碱。将溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用4×50毫升CH_2Cl_2冲洗得到分析纯(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例39

(3β，5β，14β，17β)－14－氨基－3－[[[3－(二丙氨基)－2－羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

A.1－(二丙氨基)－2，3－环氧丙烷

在1小时里用二丙胺(23.14g，0.23摩尔)滴加处理表氯醇(20.0g，0.22摩尔)，然后在室温下持续搅拌过夜。反应混合物用20%K_2CO_3(50毫升)洗涤。有机层然后与40%NaOH一起搅拌1小时，分离有机层，水层用3×100毫升乙醚萃取。合并乙醚萃取物，用水(100毫升)洗涤。有机层用无水Na_2SO_4干燥并过滤。减压浓缩滤液得到35.3g粗产品I。使粗产品在34°/0.1mmHg下蒸馏得到7.23g(21.0%)用于B部分的中间体纯产物。

B.3－(二丙氨基)－2－羟基丙胺

将含I(3.46g，0.02摩尔)饱和甲醇胺溶液放在高压气体罐中。将高压气体罐在100℃下加热2天。减压浓缩反应溶液得到油状残留物。过滤残留物。减压浓缩滤液得到产物II。通过在63—68℃、0.

2mmHg 下蒸馏可得到纯产物。该产物可药用于 C 部分的中间体。

C. (3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[3－(二丙氨基)－2－羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.55g, 4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用 1,1′－羰基二咪唑(0.87 g, 5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 II(2.33g,15.4 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌 2 天,然后回流加热 8 小时,减压浓缩反应溶液留下了油状残留物。残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,并用 16×110 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了油状残留物(2.58g)。将溶于无水乙醇的油状残留物用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 4×25 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[3－(二丙氨基)－2－羟丙基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 40

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－氨基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物

A. 4－氨基哌啶

将 4－氨基－1－哌啶羧酸乙酯(5.0g, 0.003 摩尔)在 100 毫升 20%NaOH 中的搅拌着的溶液回流加热 8 小时。用 3×150 毫升 CH_2Cl_2 萃取反应溶液,然后合并萃取物。萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥,然后过滤。减压浓缩滤液得到 4－氨基哌啶 I(3.06g)I 是用于 B 部分的中间体而无需进一步纯化。

B. (3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－氨基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1.55g, 4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用 1,1′－羰基二咪唑(0.87 g, 5.37 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 I(3.06g,30.6 毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物继续搅拌 2 天;过滤混合物,减压浓缩滤液得到油状残留物,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,并用 4×50 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了白色固体残留物(2.03g)。溶于无水乙醇的该残留物用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 2×75 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得粗产品 2.14 克,为白色固体,将该固体在硅胶上色谱层析,用 20% MeOH/80%$CHCCl_3$ 洗脱得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(4－氨基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 41

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(4－哌啶基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下用甲酸铵(1.71 g, 0.03 摩尔)以保持 40℃反应温度的速度处理在 54 毫升无水甲醇中的干燥 Pearlman 催化剂(2.27g)。使反应物在 40℃下再加热 20 分钟,然后加入(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[(1－苯甲基)－4－哌啶基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物(0.83g,1.30 毫摩尔)在 50 毫升无水甲醇中的溶液。在加入时观察到二氧化碳的逸出。使反应混合物在 40℃下搅拌 1.5 小时,然后过滤,固体用甲醇洗涤。合并滤液和洗涤用的甲醇。减压浓缩有机层留下了油状残留物。残留物用 2%NaOH 处理,用 4×100 毫升 CH_2Cl_2 萃取。合并 CH_2Cl_2 萃取物,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂,减压浓缩滤液留下

了作为游离碱的白色固体产物(0.37g)。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 4×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(4－哌啶基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 42

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

A. 3－氨基丁醇

在氮气覆盖下用氯化三甲基甲硅烷(40.56g, 0.37 摩尔)滴加处理氢化硼锂(4.10g, 0.19 摩尔)在无水 THF(100 毫升)中的搅拌着的溶液。用冰浴使反应混合物保持 25－30℃。反应物用 DL－3－氨基丁酸(9.69g, 0.09 摩尔)分批处理,产生有泡沫的放热反应。在室温下搅拌过夜后,反应物用 20%NaOH(250 毫升)小心处理,然后用 3×150 毫升 CH_2Cl_2 萃取反应溶液。合并萃取物,并用无水 Na_2SO_4 干燥。除去干燥剂,减压浓缩滤液得到 I。产物在 50℃、0.5mmHg 下蒸馏得到 2.3g(28.7%)用于 B 部分的中间体。

B. (3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸,甲酯(1g, 2.86 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得,这里列出供参考)在 24.35 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液用羰基二咪唑(0.52 g, 3.48 毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌 2 天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用 I(1.53g,17.23 毫摩尔)处理。在氮气和室温下回流加热反应混合物达 6 天。减压浓缩反应溶液得到油状残留物,残留物用新鲜的 CH_2Cl_2 溶解,并用 6×100 毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了白色固体残留物(1.2g)。反应残

留物经硅胶色谱层析，用含 0.7%NH_4OH 的 10%MeOH/90%CH_2Cl_2 洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的该残留物用饱和乙醇/HCl 搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用 4×50 毫升 CH_2Cl_2 冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(3－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

实施例 43

(3β,5β,14β,17β)－3－[[[[2－乙酰氧基－3－(1－哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－羟基－3－(1－哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物(0.12g，0.2 毫摩尔)溶于无水乙酸酐(5 毫升)。加入无水吡啶(47 毫升)，在室温下使反应搅拌 20 小时。减压浓缩反应混合物得到油状物，经硅胶(230－400 目)色谱层析，用 9:1 二氯甲烷:甲醇洗脱。合并含纯产物的组份，并减压浓缩组份得到固体。将该固体溶于甲醇(1 毫升)，滴加入盐酸乙醇溶液酸化到 pH 为 1。减压浓缩溶液得到油状物。用无水乙醚研磨油状物形成盐酸盐固体，过滤收集固体，在 77℃真空下干燥得到(3β,5β,14β,17β)－3－[[[[2－乙酰氧基－3－(1－哌啶基)丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例 44

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[4－(苯甲基)－1－哌嗪基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯二氢氯化物

在 N_2 覆盖下将(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯(1.55g，4.42 毫摩尔)(根据美国专利 4,885,280 的方法制得，这里列出供参考)在 37.5 毫升 CH_2Cl_2 的搅拌着的溶液

中用1,1'—羰基二咪唑(0.87g，5.37毫摩尔)处理。在室温下使混合物搅拌2天得到咪唑中间体。不分离中间体而直接用1—苄基哌嗪(3.90g,22.1毫摩尔)处理。在氮气和室温下使反应物搅拌2天后，减压浓缩反应溶液留下了油状残留物，残留物用新鲜的CH_2Cl_2溶解，并用12×100毫升水洗涤。减压浓缩有机层留下了澄清的油状残留物(3.91g)。反应残留物进行硅胶柱色谱层析，用含2%NH_4OH的5%MeOH/95%CH_2Cl_2洗脱得到游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了固体残留物。该残留物用4×100毫升CH_2Cl_2冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[4—(苯甲基)—1—哌嗪基]羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯二氢氯化物最终产物。

实施例45

(3β(S),5β,14β,17β)—3—[[[[2—(乙酰氧基)—1—苯乙基]氨基]羰基]氧基]—14—氨基—N—甲基雄甾烷—17—羧酰胺氢氯化物

将(3β(S),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[[(2—羟基—1—苯乙基)氨基]羰基]氧基]—N—甲基雄甾烷—17—羧酰胺氢氯化物(0.45g,0.82毫摩尔)悬浮于无水乙酸酐(25毫升)。加入无水吡啶(66微升)，让反应在室温下搅拌20小时。反应物用无水乙醚(200毫升)稀释有白色固体析出。过滤收集固体，在77℃下干燥24小时得到(3β(S),5β,14β,17β)—3—[[[[2—(乙酰氧基)—1—苯乙基]氨基]羰基]氧基]—14—氨基—N—甲基雄甾烷—17—羧酰胺氢氯化物的最终产物。

实施例46

(3β(R),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[(3—羟基—1—哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸，甲酯氢氯化物

A.3—羟基—1—哌啶羧酸，苯甲酯

向装有机械搅拌器和两个加液漏斗的1升三颈烧瓶中加入30克(0.2966摩尔)3—羟基哌啶和300毫升水。搅拌所得的溶液，用冰浴冷却到—0℃。此时从一个漏斗滴加入氯甲酸苄酯(51毫升，0.356摩尔)，从另一个漏斗中(以稍快的速度)滴加入2N NaOH(178ml)，此时温度维持在—0℃。加料完成后，冷却下使混合物搅拌2小时，然后在室温下搅拌过夜。然后从反应溶液中分离出油状残留物。在反应物中加入乙酸乙酯(250毫升)并搅拌1/2小时。分离各相，水相用EtOAc(250ml)再萃取一次，合并所有的有机相，用1×150毫升饱和$NaHCO_3$、1×150毫升H_2O、1×150毫升HCl、1×150毫升H_2O洗涤，用$MgSO_4$干燥。过滤混合物并在旋转蒸发器上减压浓缩得到粘稠状的油，将它放在真空下以除去任何残留的溶剂，得到3—羟基—1—哌啶羧酸，苯甲酯的澄清油。

B. 3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯

将(S)—1—苯乙基异氰酸酯(14.33ml，0.1摩尔)加入至装有磁搅拌棒和干燥管的1升单颈烧瓶内的3—羟基—1—哌啶羧酸苯基甲酯(23.53g，0.1摩尔)、试剂级CuCl(9.9g，0.1摩尔)和无水DMF(500毫升)的绿色非均相混合物中。在室温下搅拌混合物直到TLC指示反应完成为止(4—6小时)；反应混合物用Et_2O(250ml)稀释；然后使混合物搅拌1/2小时。分离各相。在搅拌1/2小时内向水/DMF相中再加入250毫升Et_2O和250毫升H_2O。回收、合并Et_2O相，用1×230毫升盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，并过滤。在旋转蒸发器上减压浓缩滤液得到半固体残留物，3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯，为所需的非对映异构体的混合物。用EtOAc研磨3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基]氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯得到3S异构体的结晶，用EtOAc重结晶一次后得到分析纯的3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基]氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯的3S异构体，适合X—射线衍射；7.64g[59%]。

通过制备型 HPLC 用 35%EtOAc/己烷的流动相纯化(来自研磨的)母液得到分析纯的 3－[[(1－苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶－1－羧酸,苯甲酯的 3R 异构体,9.9g(43%)。

C. R－(－)－3－羟基－1－哌啶－1－羧酸,苯甲酯

在 N_2 下向氨基甲酸酯(9.94g,0.026 摩尔)和三乙胺(7.25ml,0.052 摩尔)在 150 毫升无水甲苯中的溶液中滴加入(10 分钟内)三氯甲硅烷(5.25ml,0.052 摩尔)在 50 毫升无水甲苯的溶液。加入硅烷后,使搅拌着的溶液回流加热 16 小时。另一种方法是,反应可在室温下进行更长的时间(24－48 小时)进行。过滤除去所有的盐,在旋转蒸发器上浓缩除去所有的溶剂,并将残留物再溶于乙酸乙酯。有机层用两份 50 毫升饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥。通过液相色谱层析,用 10ml/分钟的 15%EtOAc/CH_2Cl_2 作流动相分离甲醇类。

合并这些显示一个点的组份(Rf＝0.72)(10%MeOH/CH_2Cl_2),在旋转蒸发器上减压浓缩得到 3.9g 琥珀色油状物(R)－(－)－3－羟基－1－哌啶羧酸,苯甲酯。

D. (R)－(＋)－3－羟基哌啶

在 500 毫升玻璃氢化瓶中使保护的胺(R)－(－)－3－羟基－1－哌啶羧酸,苯甲酯(3.5g,0.0149 摩尔)、MeOH(无水,50 毫升)和 350 毫克 5%Pd/C(湿)在 Parr 振摇器上氢化 24 小时。

反应混合物经过硅藻土垫过滤以除去催化剂。滤液经 TLC 检查,然后在旋转蒸发器上减压浓缩,得到褐色油状残留物 1.6g。经闪蒸色谱层析纯化,用 35%MeOH/CH_2Cl_2＋10ml NH_4OH/升作流动相,得到褐色固体,经升华(0.1mmHg,55℃)得到白色固体(R)－(＋)－3－羟基哌啶;1.1g[73%].

E. (3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌 1/2 小时后，向 1.04g(0.003 摩尔)(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－羟基雄甾烷－17－羧酸，甲酯在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.54g(0.0033 摩尔)1,1′－羰基二咪唑。在室温下使混合物搅拌 48 小时后加入 0.9g(0.009 摩尔)R－(＋)－3－羟基哌啶。再经 48 小时后(注 1)过滤稍浑浊的溶液，滤液用蒸馏水洗涤，直到洗液呈中性(5×30 毫升)。用 $MgSO_4$ 干燥后，减压蒸去 CH_2Cl_2 滤液得到 1.47g 白色固体，TLC($CHCl_3$:MeOH＝9/1 或 8/2)显示基本上有 2 点。固体用闪蒸色谱层析纯化(5%MeOH/CH_2Cl_2,NH_4OH)，然后溶于 40 毫升 EtOH，加入 4 毫升 EtOH/HCl，并搅拌 4 小时。在旋转蒸发器上浓缩溶液，得到半固体，使之与 50 毫升 CH_2Cl_2 共沸，用乙腈重结晶得到分析纯的(3β(R),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物最终产物。

注 1:反应时间可在 2—7 天范围里变动，应当由 TLC 监测。

实施例 47

(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物

A. 3－羟基－1－哌啶羧酸，苯甲酯

向装有机械搅拌器和两个加液漏斗的 1 升三颈烧瓶加入 30 克(0.2966 摩尔)3－羟基哌啶和 300 毫升水。搅拌所得的溶液，用冰浴冷却到－0℃。此时从一个漏斗滴加入氯甲酸苄酯(51 毫升，0.356 摩尔)，从另一个漏斗中(以稍快的速度)滴加入 2N NaOH(178ml)，此时温度维持在－0℃。加料完成后，冷却下使混合物搅拌 2 小时，再在室温下搅拌过夜。然后从反应溶液中分离出油状残留物。在反应物中加入乙酸乙酯(250 毫升)并搅拌 1/2 小时。分离各相，水相用 EtOAc(250ml)再萃取一次，合并所有的有机相，用 1×150 毫升饱和 $NaHCO_3$、1×150 毫升 H_2O、1×150 毫升 10%HCl、1×150 毫升 H_2O

洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥。过滤混合物并在旋转蒸发器上减压浓缩得到粘稠状的油，将它放在真空下以除去任何残留的溶剂，得到 3—羟基—1—哌啶羧酸，苯甲酯的澄清油。

B. 3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯

将 S(—)—1—苯乙基异氰酸酯(14.33ml，0.1 摩尔)加入在装有磁搅拌棒和干燥管的 1 升单颈烧瓶内的 3—羟基—1—哌啶羧酸苯基甲酯(23.53g，0.1 摩尔)、试剂级 CuCl(9.9g，0.1 摩尔)和无水 DMF(500 毫升)的绿色非均相混合物。在室温下搅拌混合物直到 TLC 指示反应完成为止(4—6 小时)；反应混合物用 Et_2O(250ml)稀释；然后使混合物搅拌 1/2 小时。分离各相。在搅拌 1/2 小时内向水/DMF 相中再加入 250 毫升 Et_2O 和 250 毫升 H_2O。收集、合并 Et_2O 相，用 1×230 毫升盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，并过滤。在旋转蒸发器上减压浓缩滤液得到半固体残留物，3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基]氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯，为所需的非对映异构体的混合物。用 EtOAc 研磨 3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯得到 3S 异构体的结晶，它在用 EtOAc 重结晶一次后得到分析纯的 3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯的 3S 异构体，适合 X—射线衍射；7.64g[59%]。

通过制备型 HPLC 用 35%EtOAc/己烷的流动相纯化(来自研磨的)母液得到分析纯的 3—[[(1—苯乙基)氨基]羰基氧基]哌啶—1—羧酸，苯甲酯的 3R 异构体，9.9g(43%)。TLC：R_f0.23(35%乙酸乙酯/己烷)

C. S—(+)—3—羟基—1—哌啶—1—羧酸，苯甲酯

在 N_2 下向氨基甲酸酯(7.64g，0.02 摩尔)和三乙胺(5.58ml，0.04 摩尔)在 150 毫升无水甲苯中的溶液中滴加入(10 分钟内)三氯甲硅烷(4.04ml，0.04 摩尔)在 50 毫升无水甲苯的溶液。加入硅烷后，使搅拌着的溶液回流加热 16 小时。另一种方法是，反应可在室温

下进行更长的时间(24—48 小时)。过滤除去所有的盐,在旋转蒸发器上浓缩除去所有的溶剂,并将残留物再溶于乙酸乙酯。有机层用两份 50 毫升饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤,用无水 $MgSO_4$ 干燥。通过液相色谱层析,用 100ml/分钟的 20%EtOAc/CH_2Cl_2 作流动相分离甲醇。

合并这些显示一个点的组份(Rf=0.72)(10%MeOH/CH_2Cl_2),在旋转蒸发器上减压浓缩得到 3.0g 白色固体(S)—(+)—3—羟基—1—哌啶羧酸,苯甲酯[64%]。

D. (S)—(—)—3—羟基哌啶

在 500 毫升玻璃氢化瓶中使保护的胺(S)—(+)—3—羟基—1—哌啶羧酸,苯甲酯(3.0g,0.0128 摩尔)、MeOH(无水,50 毫升)和 350 毫克 5%Pd/C(湿)在 Parr 振摇器上氢化 24 小时。

反应混合物经过硅藻土垫过滤以除去催化剂。滤液经 TLC 检查反应是否完全,然后在旋转蒸发器上减压浓缩,得到褐色油状残留物 1.6g。经闪蒸色谱层析纯化,用 35%MeOH/CH_2Cl_2+10ml NH_4OH/升作流动相,得到稠厚的油状物(S)—(—)—3—羟基哌啶;1.1g [83%].

E. (3β(S),5β,14β,17β)—14—氨基—3—[[(3—羟基—1—哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷—17—羧酸,甲酯氢氯化物

在 N_2 和搅拌 1/2 小时后,向 1.04g(0.003 摩尔)(3β,5β,14β,17β)—14—氨基—3—羟基雄甾烷—17—羧酸,甲酯(根据美国专利 4,885,280 制得,在此列出供参考)在 40 毫升 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.54g(0.0033 摩尔)1,1′—羰基二咪唑。在室温下使混合物搅拌 48 小时后加入 0.9g(0.009 摩尔)S—(—)—3—羟基哌啶。48 小时后(注 1)过滤稍浑浊的溶液,滤液用蒸馏水洗涤,直到洗液呈中性(5×30 毫升)。用 $MgSO_4$ 干燥后,减压蒸去 CH_2Cl_2 滤液得到 1.27g 白色固体,TLC($CHCl_3$:MeOH=9/1 或 8/2)显示有 2 点。固体用闪蒸色

谱层析纯化(5%MeOH/CH_2Cl_2,NH_4OH),然后溶于40毫升EtOH,加入4毫升EtOH/HCl,并搅拌4小时。在旋转蒸发器上浓缩溶液,得到半固体,使之与50毫升CH_2Cl_2共沸,用乙腈重结晶得到(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物最终产物。

注1:反应时间可在2—7天范围里变动,应当由TLC监测。

实施例48

(3β,5β,14β,17β)－[[[3－(乙酰氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物

在N_2下用吡啶(0.2ml, 2.47毫摩尔)处理(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物(0.59g,1.14毫摩尔)在100毫升无水乙酸酐的搅拌着的混合物。让反应混合物在70℃下搅拌2小时,然后过滤。减压浓缩滤液得到白色固体残留物(0.50g)。反应残留物经硅胶色谱层析用含1%NH_4OH的10%MeOH/90%CH_2Cl_2得到油状残留物的游离碱。溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用4×25毫升CH_2Cl_2冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－[[[3－(乙酰氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物最终产物。

实施例49

(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－(乙酰氧基)－1－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物

用三滴冰醋酸处理(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－甲基丙基)氨基]羰基]氧基]－雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物(190mg, 0.38毫摩尔)在50毫升无水乙酸酐的搅拌着的溶

液，然后在50℃下加热4小时。让反应混合物在70℃下进一步加热11小时。冷却反应混合物，减压浓缩得到230毫克油状残留物。反应残留物经硅胶色谱层析用含0.6%NH_4OH的5%MeOH/95%CH_2Cl_2得到游离碱。将溶于无水乙醇的游离碱用饱和乙醇/HCl搅拌处理。减压浓缩醇溶液留下了油状残留物。该残留物用CH_2Cl_2冲洗得到分析纯(3β,5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[[[2－(乙酰氧基)－1－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物的最终产物。

实施例50

14β－羟基－3β－[(4′－氨基－1′－哌啶基)－羰基氧基]－卡烯－20(22)内酯

将3克毛地黄毒苷配基溶于25毫升吡啶，将溶液保持在60℃油浴中。加入2.42g氯甲酸4－硝基苯基酯，使反应混合物加热90分钟。再加入0.5g氯甲酸4－硝基苯基酯，加热下使反应持续1小时。

让反应混合物冷却到室温，用甲苯萃取，用碳酸钠稀溶液洗涤。过滤碳酸盐的沉淀，蒸发滤液至干(1.3g)。

在硅胶色谱柱层析上纯化，并用二氯甲烷－甲醇混合物(99:1)洗脱后，得到1.2g 14β－羟基－3β－[(4′－硝基－苯基氧基)－羰基氧基]－卡烯－20(22)－内酯。

上述产物与如下制备的4－苄基亚氨基哌啶反应。

将1.4g 4－氨基苄基哌啶加入至钯黑在甲酸(4.4%)和甲醇(95.6%)混合物中的悬浮液中将该混合物在室温下搅拌过夜，然后过滤催化剂，并蒸发溶液。

将残留物溶于20毫升乙醇，向溶液中加入0.8ml苯甲醛，使混合物在室温下搅拌24小时。将溶液蒸干，4－苄基亚氨基哌啶残留物用于下个步骤。

将上述制得的4—苄基亚氨基哌啶溶于5.5ml二甲基甲酰胺，向溶液中加热0.6g 14β—羟基—3β[(4′—硝基—苯基氧基)羰基氧基]—卡烯—20(22)—内酯，使反应混合物在室温下搅拌过夜。

用乙酸乙酯萃取后，用碳酸钠稀溶液洗涤，蒸发并将残留物溶于有5.5ml2N盐酸存在下的20毫升乙醇，并搅拌1小时，加入蒸馏水，碱用10%盐酸水溶液萃取。溶液用氨水中和，用乙酸乙酯洗涤。所得的产物用HPLC色谱层析纯化，并用二氯甲烷—甲醇—氨(90:10:1)混合物洗脱，得到14β—羟基—3β—[(4′—氨基—1′—哌啶基)—羰基氧基]—卡烯—20(22)内酯的最终产物。

实施例51

14β—羟基—3β—[(1′—哌啶基)—羰基氧基]—卡烯—20(22)内酯

制备实施例50所得的400毫克14β—羟基—3β—[(4′—硝苯基氧基)—羰基氧基]—卡烯—20(22)内酯在4毫升二甲基甲酰胺中的悬浮液，并向内加入70毫升哌啶。将反应混合物搅拌1小时，用乙酸乙酯萃取，用碳酸钠水溶液洗涤，然后用蒸馏水洗涤。蒸干后，残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇混合物(97:3)洗脱，得到14β—羟基—3β—[(1′—哌啶基)—羰基氧基]—卡烯—20(22)内酯。在乙酸乙酯和乙醇混合物结晶后得到无定形粉末的14β—羟基—3β—[(1′—哌啶基)—羰基氧基]—卡烯—20(22)内酯。

实施例52

14β—氨基—3β—[(1′—哌啶基)—羰基氧基]—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯

将620毫克14β—叠氮基—3β—羟基—5β—雄甾烷—17β—羧酸甲酯溶于3.1ml无水吡啶，并在60℃的油浴中加热。加入333毫克氯甲酸4—硝基苯基酯，使反应混合物在搅拌下加热60分钟。再加入166毫克氯甲酸4—硝基苯基酯，并使反应继续1小时。

冷却后，用甲苯萃取，用碳酸钠稀溶液洗涤，然后用蒸馏水洗涤，蒸去甲苯，残留物经色谱层析，用二氯甲烷－庚烷(80:20)混合物洗脱得到14β－叠氮基－3β－[(4′－硝基苯基氧基)羰基氧基]－5β－雄甾烷－17β－羧酸甲酯，它在乙酸乙酯和庚烷(1:3)混合物中结晶。制备上述衍生物在2毫升二甲基甲酰胺的混悬液。

在搅拌和室温下加入0.05ml哌啶直到所有14－叠氮基－碳酸酯都溶解。

用乙酸乙酯萃取后，用碳酸钠稀溶液，然后用蒸馏水洗涤，蒸干，得到180毫克符合于14β－叠氮基－3β－(哌啶子基羰基氧基)－5β－雄甾烷－17β－羧酸甲酯的残留物。将上述化合物(180毫克)溶于20毫升热乙醇，在氩气氛下，将该溶液加入含123毫克碲粉和91毫克硼氢化钠的26毫升乙醇溶液。在室温下使反应持续搅拌5小时。

反应混合物用10%乙酸的乙醇溶液中和(pH7)，用硅藻土过滤，硅藻土用二氯甲烷－乙醇(1:1)混合物淋洗，并蒸发滤液。将残留物溶于甲苯，用10%盐酸水溶液洗涤，酸性水相用氨碱化。萃取并经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷－甲醇－氨(95.6:4:0.4)洗脱，用乙酸乙酯结晶得到最终产物：14β－氨基－3β－[(1′－哌啶基)－羰基氧基]－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯的无色晶体。

实施例53

14β－氨基－N－甲基－3β－[(R)－1′－羟甲基丙氨基甲酰基氧基]－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯，氢氯化物

将0.4g(1:1)2－甲基氨基－1－正丁醇和2－二甲氨基－1－正丁醇混合物加到0.68g实施例52制得的14β－叠氮基－3β－[(4－硝基－苯氧基)－羰基氧基]－5β－雄甾烷－17β－羧酸甲酯在7.5ml二甲基甲酰胺。使反应混合物在室温下搅拌3小时，然后用60毫升水稀释。用乙酸乙酯萃取，用饱和碳酸氢钠，然后用饱和NaCl溶液洗涤，干燥有机相并蒸发至干。得到0.7克14β－叠氮基－N－

甲基－3β－[(R)－(1′－羟甲基－丙基氨基甲酰基氧基)]－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯。在氩气氛下将0.7g氢氧化钯加入至0.7g上述14－叠氮基衍生物在72毫升肼的甲醇溶液里，使反应混合物回流7小时，在室温下过夜。

用硅藻土过滤后，蒸发滤液到干，得到0.9g粗产品，用硅胶色谱层析纯化，用二氯甲烷－甲醇－氨(97:3:0.3)洗脱，然后用水溶解，加入1.2N盐酸至pH1，用乙酸乙酯萃取，用水和饱和NaCl溶液洗涤。一些起始产物仍留在有机相中，水相用碳酸氢钠碱化，用二氯甲烷－甲醇混合物(80:20)萃取得到0.32g14β－氨基－N－甲基－3β－[(R)－1′－羟甲基丙氨基甲酰基氧基]－5β－雄甾烷－17β－羧酸，甲酯最后产物。通过加入0.2N盐酸的甲醇溶液来制得最后产物的氢氯化物盐。

实施例54

14β－氨基－3β－[(4′－氨基－1’－哌啶基)－羰基氧基]－4－因烯酸，甲酯

将68毫克碲粉和44毫克硼氢化钠加入至已用氩气脱气的甲醇溶液。使混合物在搅拌下回流2小时，然后冷却，加入80毫克14β－叠氮基－3β－羟基－4－因烯酸甲酯，并使反应混合物在室温下搅拌3小时。

过滤后，用乙醇洗涤，用二氯甲烷萃取，依次用水、碳酸氢钠和饱和NaCl溶液洗涤，残留物经硅胶色谱层析，用二氯甲烷－甲醇－氨混合物(95:5:0.5)洗脱，得到60毫克14β－氨基－3β－羟基－4－因烯酸甲酯。

在氩气氛下将上述14－氨基衍生物溶于二氯甲烷，同时在二丁基脲和分子筛(4A)存在下搅拌溶液。在两小时间隔下加入2份氯甲酸对硝基苯基酯，5小时后加入第三份。在室温下使反应持续过夜。

这样得到了14β－氨基－3β－[(4′－硝基苯基)－羰基氧基]－4

—因烯酸，甲酯，它在二甲基甲酰胺中与 4—氨基哌啶反应。使反应在 0℃下进行 20 小时。

用乙酸乙酯萃取和根据常规技术洗涤后，过滤残留物，经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇—氨(95:5:0.5)混合物洗脱，得到 14β—氨基—3β—[(4′—氨基—1′—哌啶基)—羰基氧基]—4—因烯酸，甲酯的最后产物。

实施例 55

14β—氨基—12β—羟基—3β—[(4′—氨基—1′—哌啶基)—羰基氧基]—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯，二氢氯化物

用 14β—叠氮基—3β,12β—二羟基—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯作为起始产物，其它按照实施例 52 所述的方法制备该产物。通过加入盐酸的甲醇溶液可从相应的碱制得二氢氯化物。

实施例 56

14β—氨基—3β—(1′—乙酰氧基甲基—(S)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯

在氩气氛下将 1 克 14β—氨基—3β—羟基—5β—雄甾烷—17β—羧酸甲酯溶于 30 毫升二氯甲烷。向内加入 0.9g 羰基二咪唑，使反应混合物在室温下搅拌 6 小时。

加入 1.35ml(S) 2—氨基—1—丁醇，使溶液在室温下搅拌约 2 天。然后让反应物进行薄层层析。

浓缩溶剂到 10 毫升，并让混合物搅拌两天，用水稀释，然后用二氯甲烷萃取。有机相用水和饱和 NaCl 溶液洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发至干。

这样得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇—氨混合物(96:4:0.4)洗脱，得到 0.7g 纯的 14β—叠氮基—3β—[(1′—羟甲基—(S)—丙氨基—羰基)氧基]—5β—雄甾烷—17β—羧酸甲酯。

将0.5g上述衍生物溶于5毫升二氯甲烷，在0℃下加入130毫克二甲基氨基吡啶和0.16ml乙酸酐。

在0℃下使反应混合物搅拌10分钟，用氨水(28%溶液)碱化，继续再搅拌1小时。

用二氧甲烷萃取，有机相用水及饱和NaCl溶液洗涤液，用硫酸钠干燥，蒸发至干，得到14β—氨基—3β—(1′—乙酰氧基甲基—(S)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷—17β—羧酸，甲酯的最终产物。

实施例57

14β—羟基—17β—氨甲基—3β—(1′—羟甲基—(R)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷

在氩气氛下将含100毫克3β,14β—二羟基—20—N—二苄基氨基—21—去甲孕甾烷的6毫升二氯甲烷溶液加入60毫克羰基二咪唑，使反应混合物在室温下搅拌2天。

加入95ml(R) 2—氨基—1—丁醇，使溶液在室温下搅拌约5天。

蒸干后，残留物用二氯甲烷溶解。有机相用水洗涤(3次)，用硫酸钠干燥，蒸发至干。

这样得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇(98:2)洗脱，得到0.12g纯的14β—羟基—3β—[(1′—羟甲基—(R)—丙氨基—羰基)氧基]—5β—21—去甲孕甾烷。

在氩气氛下将0.54g$Pd(OH)_3$加入至含0.7g上述去甲孕甾烷衍生物的54毫升肼溶液，让反应混合物回流1小时，然后在硅藻土上过滤，用甲醇淋洗。将滤液蒸干，这样得到的残留物经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇—氨混合物(90:10:1)洗脱，得到14β—羟基—17β—氨甲基—3β—(1′—羟甲基—(R)—丙氨基—羰基氧基)—5β—雄甾烷最终产物。

实施例58

3β—O—(哌啶子基甲酰基)—乌巴配基

将3.5g二—O—乙酰基—乌巴配基溶于210毫升甲醇，向内加入8毫升1N碳酸钠水溶液。在室温下搅拌1小时后，加入3.7ml同样的碳酸钠水溶液，适合混合物搅拌2小时，然后加入0.6毫升碳酸钠水溶液，使混合物再搅拌1小时。

粗制残留物用二氯甲烷萃取，用色谱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇混合物(95:5)洗脱，得到0.5克异毛地黄毒苷配基酸甲酯和2克11—O—乙酰基—1,19—O—异亚丙基乌巴配基。

在室温下，将上述得到的11—O—乙酰基—1,19—O—异亚丙基乌巴配基(1.2g)溶于11毫升无水吡啶。在6小时里逐渐慢慢地加入0.8g对—氯甲酸对硝基苯酯，反应混合物用乙酸乙酯萃取，用稀碳酸钠水溶液、然后用蒸馏水和饱和NaCl洗涤。

蒸干后，残留物用甲苯溶解以除去残留的吡啶，经硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇混合物(95:5)洗脱，得到1克3—O—(4—硝基苯基氧基)—乙酰基—1,19—O—异亚丙基乌巴配基。

将上述的碳酸盐(350毫克)溶于3.5ml二甲基甲酰胺，加入56微升哌啶。搅拌1小时后，用乙酸乙酯萃取，用稀碳酸氢钠水溶液洗涤，然后用水洗涤，干燥，得到325毫克粗制品，经测定为3β—O—(哌啶子基甲酰基)—11—O—乙酰基—1,19—O—异亚丙基乌巴配基。

制备325毫克上述丙酮化合物在1.8ml乙酸(60%水溶液)中的悬浮液，并在室温下搅拌24小时以得到均匀的悬浮液。

向内加入甲苯，蒸发混合物(两次)。残留物在Lichroprep硅胶柱层析上纯化，用二氯甲烷—甲醇混合物(93:7)洗脱，得到3β—O—(哌啶子基甲酰基)—11—O—乙酰基—乌巴配基。

将上述酰基化的衍生物(110毫克)溶于1毫升甲醇。向溶液里加入0.8ml三乙胺和76微升水，使反应混合物在室温下搅拌2天。

蒸干后，经 Dynamex 硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷—甲醇混合物(93:7)洗脱，用乙酸乙酯结晶，得到纯的 3β—O—(哌啶子基甲酰基)—乌巴配基最终产物。

药理活性评估

公知的是，强心甾族化合物的增强收缩力作用是由于它对心肌细胞肌纤维膜中的 Na^+、K^+ 泵的作用。特别，强心甾族化合物抑制了 Na^+、K^+—活化的腺苷三磷酸酶，这接着增加了细胞内的钙。这样，可有更多的钙活化收缩机制，参见 Goodman 和 Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 34 章(第 8 版，1990)。

在分离的心肌组织和在动物整体模型中评估新的化合物的增强收缩活性。分离组织提供了化合物对影响收缩力的电位的直接测量，因为该系统完全没有影响组织应答的新陈代谢、神经激素和吸附的干扰。体内试验可提供在离体组织测定中所缺少的生理参数。

在收缩力活性评估中，采用剥离自豚鼠心脏的乳突肌。虽然乳突肌有更多的阀功能，但它显示的基础收缩应答相似于心室肌。试验时，将自豚鼠心脏割出一节乳突肌的片段悬浮在器官浴中使组织处于控制的温度、含有细胞功能必需的基质的水环境。将剥离的肌肉片段的自由端连接上力转换器，这样肌肉悬挂于固定基和力转换器之间，进行电刺激可以测量肌肉对各种浓度的试验化合物的缩短或收缩应答。在典型的条件下，增强收缩的定义为由未知的试剂引起的收缩力的增加，数据一般记录为使从基线增加 50%的收缩力的药物浓度(EC_{50})。

用两种方法进行体内增强收缩力的评估。第一种方法相似于这样的体内测量方法，其中拉紧计量器缝合到心脏的外部以测定收缩力。在第二个方案中，将力转换器插入左心室以监测压力改变。在左心室中心肌收缩力与压力发展的速度相关，表达为 $+dP/dt$。在任何一种方案中，数据的表达是使活性达到一定的水平，如收缩力或+

dP/dt 增加 30%所需的药物用量(即,ED_{30}),表示为毫克药物/公斤动物的体重。

药物组合物

本发明新颖的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物可通过各种途径,包括但不限于,口服剂型和注射剂(静注、肌注、腹腔内注射和皮下注射)给人体或其它哺乳动物给药。该技术领域的人员使用下面所定义的合适的药物赋形剂容易地制备许多含有本发明新颖的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物的其它进行。为了病人方便起见,一般最好的是使用口服剂。

这里所用的术语"药物组合物"表示由一种或多种安全有效量含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物活性组份和药学上可接受的赋形剂所组成。

这里所用的"安全有效量"表示化合物或组合物的用量是在合理的医疗诊断范围里,对病症和/或被治疗的病情有足够大的积极作用,但具有足够小到可避免严重的副作用(即有合理的益处/危险比率)。本发明方法中使用的药物组合物中的安全和有效量的活性组份根据被治疗的特定病情、病人的年龄和身体状况、病情的严重性、治疗的持续时间、共同治疗的性质、所用的特定活性组份、采用的特定药学上可接受的赋形剂之类因素以及在护理医生的知识和专业技能等相关的各种因素。

这里所用的术语"药学上可接受的赋形剂"包括该技术领域已知的任何生理学上惰性的、药理学上无活性的材料,可与所选用的含氨基甲酸乙酯氨基甾族化合物活性组份的物化性质相配伍。药学上可接受的赋形剂包括,但不限于,聚合物、树脂、增塑剂、填充料、粘合剂、润滑剂、滑移剂、崩解剂、溶剂、助溶剂、缓冲液系统、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、药用级的染料或颜料和粘稠剂。

这里所用的术语"口服剂型"表示通过个体的口腔在个体的胃肠

道内释放所述组合物的全身给药的任何药物组合物。对于本发明，释放剂型可为包衣或未包衣的片剂；溶液剂；悬浮剂；或者包衣或未包衣的胶囊剂。

这里所用的术语"注射剂"表示为了将所述的溶液或乳液通过静注、肌注、腹腔内注射或皮下注射在个体的循环系统内释放，通过刺入所述个体的皮肤让含活性组份的溶液或乳液释放来给人体或其它哺乳动物全身给予任何药物组合物。

全身释放的速率可由该技术领域的人员通过操纵下列的任何一个或多个因素得以控制：

(a)合适的活性成分；

(b)药物可接受的赋形剂；只要这样的改变不影响特定所选择的活性组份的活性；

(c)赋形剂的种类，和所述赋形剂的必需的粘稠度和渗透性(溶胀性)；

(d)赋形剂本身和/或在赋形剂内对时间的依赖情况；

(e)颗粒化活性组份的粒径；和

(f)赋形剂的 pH 依赖情况。

如上所述，药物上可接受的赋形剂包括，但不限于，树脂、填充料、粘合剂、润滑剂、溶剂、滑移剂、崩解剂、助溶剂、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、缓冲液系统、药物级的染料或颜料和粘稠剂。

较好的溶剂是水。

这里所用的调味剂包括在 Remingtong's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack 出版公司，1990，1288—1300 页中所述的，在此引用。这里所用的药物组合物一般含有 0—2%调味剂。

这里所用的染料或颜料包括在 Handbood of Pharmaceutical Excipients，第 81—90 页所述的(1986 年由美国药学协会和英国药学学会公开，这里引用供参考)。这里的药物组合物一般含有 0—2%

染料或颜料。

较好的助溶剂包括，但不限于，乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇，本发明的药物组合物包括0—50%助溶剂。

较好的缓冲液系统包括，但不限于，乙酸、硼酸、碳酸、磷酸、琥珀酸。马来酸、酒石酸、柠檬酸、乙酸、苯甲酸、乳酸、甘油酸、葡糖酸、戊二酸和谷氨酸和它们的钠盐、钾盐和铵盐。特别好的是磷酸、酒石酸、柠檬酸和乙酸和它们的盐。本发明药物组合物一般含有0—5%缓冲液系统。

较好的表面活性剂包括，但不限于，聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯单烷基醚、蔗糖单酯及羊毛脂醚类、硫酸烷酯盐、脂肪酸的钠盐、钾盐和铵盐。本发明的药物组合物包括0—2%表面活性剂。

较好的防腐剂包括，但不限于，苯酚、对一羟基苯甲酸烷酯、邻一苯基苯酚，苯甲酸和它们的盐，硼酸和它们的盐，山梨酸和它的盐、氯代丁醇、苯甲醇、乙基汞硫代水杨酸钠、苯基乙酸汞和硝酸汞、硝基汞甲酚、氯代苯甲烷铵、十六烷基吡啶鎓氯化物、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯。特别好的防腐剂的苯甲酸盐，十六烷基吡啶鎓氯化物，对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯。本发明组合物一般包括0—2%防腐剂。

较好的甜味剂包括，但不限于，蔗糖、葡萄糖、糖精、山梨糖、甘露糖和天冬酰胺。特别好的使蔗糖和糖精。本发明的药物组合物包括0—5%甜味剂。

较好的粘稠剂包括，但不限于，甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、藻酸钠卡波姆、聚维酮(povidone)、阿拉伯胶、瓜胶、黄原胶和黄蓍胶。特别好的是甲基纤维素卡波母、黄原胶、瓜胶、聚维酮(povidone)、羧甲基纤维素钠和硅酸铝镁。本发明的组合物包括0—5%粘稠剂。

较好的填充料包括，但不限于，乳糖、甘露糖、山梨糖、三碱式磷酸钙、二碱式磷酸钙、压缩性糖、淀粉、硫酸钙、右旋糖和微晶纤维素。本发明的组合物含有0—75%填料。

较好的润滑剂包括，但不限于，硬脂酸镁、硬脂酸和滑石粉。本发明的药物组合物包括0.5—2%润滑剂。

较好的滑移剂包括，但不限于，滑石粉和胶态二氧化硅。本发明组合物包括1—5%滑移剂。

较好的崩解剂包括，但不限于，淀粉、淀粉甘醇酸钠、交联聚维酮(crospovidone)、交联羧甲醚纤维素钠和微晶纤维素。本发明的药物组合物包括4—15%崩解剂。

较好的粘合剂包括但不限于：阿拉伯胶，黄蓍胶，羟丙基纤维素，预胶凝的淀粉，明胶，聚维酮，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素，甲基纤维素，糖液，如蔗糖和山梨糖醇，及乙基纤维素。本发明的组合物包括1—10%粘合剂。

本发明的化合物占本发明药物组合物的0.1—99.9%(重量)，较好的是占20—80%(重量)。

因此，本发明的药物组合物包括15—95%含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物活性组份或它们的混合物；0—2%调味剂；0—50%助溶剂；0—5%缓冲剂系统；0—2%表面活性剂；0—2%防腐剂；0—5%甜味剂；0—5%粘稠剂；0—75%填充料；0.5—2%润滑剂；1—5%滑移剂；4—15%崩解剂和1—10%粘合剂。

这里叙述了合适的药物组合物。该技术领域的人员可对下列非限制性的实施例作出改动，得到更宽范围的药物组合物。

用来与本发明含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物相配伍的药学上可接受的赋形剂基本上由化合物给药的途径所决定。若化合物注射给药，较好的载体用消毒的生理盐水，它的pH值调节到7.4。局部给药的合适的药学上可接受的载体包括霜剂、凝胶剂、带剂等适用的

载体。

这些含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物给药的较好模式是口服。因此较好的剂型为片剂、胶囊剂之类，它包括安全有效量的本发明含氨基甲酸乙酯氨基甾族化合物。适用于口服制剂的药学上可接受的载体使该技术领域公知的。它们的选择是放在第二偿位来考虑，如口味、成本、储存稳定性，这些不是使本发明的关键，该技术领域人员可以毫不困难地进行选择。

可使用各种口服剂型，包括诸如片剂、胶囊剂、颗粒剂和大块粉末的固体剂型。这些口服剂型包括安全有效量，较好的为 0.25—5.0mg 含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物。更好的使这些口服剂型包括 0.5—1.0mg 含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物。片剂可被压制，捣碎，肠溶片包衣，糖包衣，膜包衣或多次压制，含有合适的粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、调色剂、着味剂、流动诱发剂和熔融剂。液体口服剂型包括水溶液、乳剂、悬浮剂、溶液剂和/或从非泡腾颗粒重构的悬浮剂和从非泡腾颗粒重构的泡腾制剂，它含有合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、悬浮剂、稀释剂、甜味剂、熔融剂、着色剂和调味剂。较好的口服制剂的载体包括凝胶、丙二醇、棉籽油和芝麻油。

本发明的组合物也可通过在给药对象的表皮上或上皮组织上直接铺层或喷洒组合物来局部给药。这类组合物包括，例如，洗剂、霜剂、溶液剂、凝胶剂和固体剂。这类局部给药组合物包括安全有效量，较好的为 0.5—2.0mg 含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物。更好的是这类局部给药组合物包括 1.0mg 含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物。局部给药的合适的载体较好地作为连续的膜保留在皮肤上，且不被排汗或浸在水中所除去。一般来说，载体是天然有机物，能分散或溶于含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物中。载体可包括药学上可接受的润肤剂、乳化剂、增稠剂和溶剂。

本发明组合物也可通过吸入途径给药。这类组合物在包括诸如

水或多元醇的溶剂、诸如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯的防腐剂和诸如氮气或二氧化碳的推进剂的基质中制备。

另外，本发明的组合物可通过由硅氧烷弹性体、乙烯－乙酸乙烯酯共聚物或乳酸－乙醇酸共聚物形成的皮下植入剂给药。

为了阐述如何制备含有本发明新颖的氨基甲酸乙酯的14－氨基甾族化合物的药物组合物，现提出下列非限制性的药物组合物实施例。

药物组合物实施例

实施例1

含有(3β,5β,14β,17β)－3－[[[[2－(乙酰基氧基)－1－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物的口服速释剂型具有下列组成：

活性组份	用量
(3β,5β,14β,17β)－3－[[[[2－(乙酰氧基)－1－甲基丙基]氨基]羰基]氧基]－14－氨基雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物	1.0mg
赋形剂	
微晶纤维素	28.5mg
水合乳糖	67.2mg
交联聚维酮	3.0mg
硬脂酸镁	0.3mg

制备说明(10,000片)

1)将10.0g药物、285.0g微晶纤维素、672.0g乳糖和30.0g交联聚维酮在Patterson－Kelley(PK)或合适的混合器中混合，

2)上述的混合物在PK或合适的混合器中与3.0g硬脂酸镁混合，

3)上述的最终混合物在合适的制片机上压制成100.0mg的片剂。

实施例2

含有(3β,5β,14β,17β)－3－[[[3－(乙酰基氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物的适用于静注的非胃肠道给药的剂型具有下列组成：

活性组份	用量
(3β,5β,14β,17β)－3－[[[3－(乙酰氧基)－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－N－甲基雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物	1.0mg
赋形剂	
甘露醇	200.0mg
柠檬酸/柠檬酸钠	适量，以将pH调到5.5－6.5

制备说明(1000瓶)

1)将1.0g药物、200.0g甘露醇和足量的柠檬酸钠和柠檬酸溶于2200.0ml消毒的去离子注射用水，

2)将上述溶液通过0.22微米消毒膜滤器过滤，

3)将2.2ml上述消毒溶液填入I型玻璃瓶，然后在合适的冷冻机上冷冻，

4)冷冻后将瓶子用丁基溴或其它合适的塞子塞住并密封。冷冻的产品在使用前即刻用注射用2ml消毒水恢复成注射剂。

实施例3

含有(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物的口服缓释剂型具有下列组成：

活性组份	用量
(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸,甲酯氢氯化物	5.0mg
赋形剂	
羟丙基甲基纤维素	120.0mg
水合乳糖	120.0mg
硬脂酸镁	12.0mg
胶态二氧化硅	4.0mg

制备说明(10,000片)

1)将50.0g药物、1.2kg羟丙基甲基纤维素和1.2kg乳糖在双筒Patterson－Kelley(PK)或合适的混合器中混合,

2)向上述的混合物加入120mg硬脂酸镁和40mg胶态二氧化硅,并在合适的混合器中轻微混合,

3)上述的混合物在合适的制片机上压制成重261.0mg的片剂。

除了上述三个实施例外,药物活性组份可配成许多不同的剂型:

1)含溶剂(如水、二醇类),防腐剂(对羟基苯甲酸甲酯或丙酯)和推进剂(氮气、二氧化碳)或其它合适赋形剂的药物气雾剂,

2)含可可油或聚乙二醇的直肠栓剂。

3)含硅氧烷弹性体、乙烯－乙酸乙烯酯共聚物、乳酸－乙醇酸共聚物和水合凝胶或其它合适的聚合物的皮下植入剂,

4)市售的植入装置,

5)在乙烯－乙酸乙烯酯共聚物膜或其它合适的组份中含有硅氧烷流体、并在有或无离子电渗透疗法的辅助下释放的透皮系统,

6)含有水合胶体聚合物(羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮)和其

它合适的聚合物的口腔粘膜粘贴剂。

治疗方法

这里所用的术语充血性心力衰竭(CHF)是指充血性心力衰竭是指一种进行性疾病，其中血液动力容量及其心脏本身的整体继续增加地且不可逆转地遭到损伤。CHF 的进程根据病人的体征已被纽约心脏协会(NYHA)分成四类。

纽约心脏协会功能分类

分类

I. 病人患有心脏病，但不限制体力活动。一般的体力活动不会引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

II. 病人患有心脏病，稍限制体力活动。他们休息时很舒服。一般的体力活动会引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

III. 病人患有心脏病，明显地需要限制体力活动。他们休息时很舒服，很少的体力活动即引起疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛。

IV. 病人患有心脏病，不能很舒服地进行任何体力活动，即使在休息时也有心功能不足和心绞痛的症状。若进行任何体力活动即引起不适感的增加。

NYHA 分类 III 和 IV 也是指明显的充血性心力衰竭，常常施用通过增加收缩能效应来增加心脏收缩力的化合物进行治疗。增加心收缩力的对照化合物是口服洋地黄。明显的充血性心力衰竭症状的治疗是通过服用收缩剂来增加心输出以满足身体的新陈代谢需要，由于心脏可更好地供给人体新陈代谢的需求，这可改善充血性心力衰竭病人的生命的质量。但是，由于收缩作用会对心脏产生额外的负担，有识之士指出诸如洋地黄的收缩剂可能会增加死亡率。此外，洋地黄的治疗：毒性的剂量比率小，给早于 NYHA 功能分类 III 类的病人使用洋地黄是不谨慎的。

另外，双吡啶收缩剂，米利酮，会加重心室心率失常且会增加死

亡率。参见 DiBianco，R. 等，"A Comparison of Oral Milrinone，Digoxin，and Their Combination in the Treatment of patient with Chronic Heart Failure"N. Engl. J. Med. 320:677(1989)。

这里所用的术语"血液动力"是指心脏的机械能力。心力衰竭的最初血液动力结果是使用来测量每次心跳射出的血量的心脏博动体积减少。心脏然后收缩以增加心输出量使血液流到活体器官。随着心力衰竭变坏，心内填充压以及肺和静脉压增加。心脏逐渐不能补偿所需的心输出量。

这里所用的术语"结构损伤"是指患有充血性心力衰竭病人心脏的微观和宏观的改变。在微观水平上结构的变化如下：心脏肥大早期的形态学上特征是肌原纤维和线粒体大小的增加和线粒体和核质的扩大。肌细胞比正常的细胞大，但细胞组织大量地被保存下来。在肥大的发展阶段，诸如线粒体的特定的细胞器的大小或数量优先增加，以及在细胞范围里无规地新加入了新的收缩元素，结果细胞组织和外形微细地异常。相邻的细胞的扩大程度是不同的。

长期承受肥大的细胞有更明显的细胞组织混乱，如具有高度分化的小叶膜的明显扩大的核质，这替代了相邻的肌原纤维，引起正常Z—带的破裂。线粒体早期增加被肌原纤维体积的优势所代替。肥大的后期特征是细胞死亡和收缩元素的损失及Z带的明显混乱，肌原纤维节正常的平行排列被严重地干扰，T管膨胀和弯曲增加，以及收缩元素被纤维细胞所代替。参见 Braunwald，Heart Disease：A Textbook of Cardiovascular Medicine，第1卷(第3版，1988)。这些微观的改变由心脏肥大的宏观水平来揭示。肥大的心脏由于微观的改变导致收缩元素的缺失和纤维沉积而更无用，病人的临床症状按照 NYHA 的功能分类进行性地变坏。

本发明的化合物增加了心脏收缩力。剂量范围为 0.25mg—5mg/天，这由医生根据给药模式、充血性心力衰竭的严重程度和治

疗的持续时间来定。

为了阐述这些新颖的含氨基甲酸乙酯的氨基甾族化合物的在治疗 CHF 中特别用途，现提出下列非限制性的实施例。

临床实施例

实施例 1

一肥胖的 65 岁白人女性患有 20 年非胰岛素依赖的糖尿病和高血压，2 年前有心肌梗塞，在 12 小时急性心肌梗塞后接受冠状护理单位。她的病例进程由于急性肺水肿而复杂化，后者的表征为休息时严重呼吸困难，必需端坐呼吸，颈静脉扩张，肩胛骨中部两边罗音；增大的心脏和 CXR 两边的浸润。她的肺活量压力（capillary-acedgepreecure）是 35mmHg。用吗啡、吸氧、静注硝酸甘油、一环利尿剂和，每 4 小时静注 0.25mg（3β，5β，14β，17β）－3－[[[3－（乙酰氧基）－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基 N－甲基－雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物达 3 天，然后每天口服一次 0.25mg（3β，5β，14β，17β）－3－[[[3－（乙酰氧基）－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物。在这样的疗法下她的症状得以改善，10 天后中等程度地消除了呼吸困难（中度充血性心力衰竭，NYHA 分类 II），然后作为门诊病人每天使用利尿剂、ACE 抑制剂、硝酸甘油和每天口服 0.25mg（3β，5β，14β，17β）－3－[[[3－（乙酰氧基）－1－哌啶基]羰基]氧基]－14－氨基－雄甾烷－17－羧酰胺氢氯化物。

实施例 2

一个 44 岁的黑人男性患有长期的未控制高血压和一年中等充血性心力衰竭（NYHA 分类Ⅲ级），在近 2 周有几次预昏厥，病人主诉在穿衣时感到衰竭和呼吸困难。给药包括洋地黄（0.25mg/天）、速尿和 ACE 抑制剂。他有 S3 奔马率，凹状脚踝肿胀，左心室肥大，在心电图上偶见 PVC。其它的评估揭示了频繁性的多种心室异位和在

Holter 监测器上有进行性的非延缓性心动过速，放射性核素心电图监测的30%射出，洋地黄血药浓度为 2.2ng/ml。心律不齐和预昏厥被怀疑是洋地黄毒性的结果，故中断药物。每天口服 0.25mg(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物，由于疲劳和呼吸困难的持续，在后 6 周内将剂量增加到 1mg/天，再无预昏厥产生，PVC 减少，在重复的 Holter 上监测没有非延缓性心动过速，输出量增加到38%。也解决了他在诸如穿衣的自我护理行动中的呼吸困难，他在进行园艺工作时仅有轻微偶发性呼吸困难(NYHA 分类 II)。下一年中，他的情况未改变。

实施例 3

一名 24 岁、以前健康的中国女性患有两个月的厉害的呼吸困难。她没有心脏病家族史；不抽烟、不喝酒。除了心动过速和最大脉博侧向取代点外，体格检查都正常。心率为 105，心电图上的非特定 T 波扁平，CXR 揭示心脏扩大。心回波图显示两个心室具有球状运动减少的扩大，输出量为 40%。瓣膜显示正常。限制性的踏车运动试验无局部缺血的症状。对自发扩张心肌病的诊断为 NYHA 分类 I。开始用 ACE 抑制剂治疗产生不可忍受的咳嗽，然后中止给药。以每天给予 1mg 剂量口服 1mg(3β(S),5β,14β,17β)－14－氨基－3－[[(3－羟基－1－哌啶基)羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物，下一个月她的运动能力改善。(心回波图)显示输出量增加到55%，踏车运动时间为 200 秒。

实施例 4

一 55 岁的白人男性以前有两次心肌梗塞，其父在 50 岁突然死亡，他持续使用异山梨糖醇二硝酸酯和 β 阻滞剂以稳定心绞痛达两年。但是，近一个月来，在走上一段楼梯时产生呼吸困难，脚踝在晚上肿胀，偶有阵发的晚间呼吸困难。

病人休息时的心率为90,1+脚踝凹肿,S3奔马率,扩大的心脏,在CXR上有Kerly B线。诊断为由于局部缺血的中度充血性心力衰竭(NYHA分类II)。他逐渐减少至停止使用β阻滞剂,加入ACE抑制剂和利尿剂,但这个新的治疗方案使他的充血性心力衰竭更坏。以每天口服4mg/次的(3β(S),5β,14β,17β)-3-[[[[2-(乙酰氧基)-1-苯乙基]氨基]羰基]氧基]-14-氨基-N-甲基雄甾烷-17-羧酰胺氢氯化物。这消除了他的呼吸困难和水肿(NYHA分类I),心率减少到75,S3消失,心脏大小减少,CXR上的充血性消失,1个月后踏车运动时间增加到170秒。后2年病情没有变坏。

实施例5

一60岁黑人女性曾有三次心肌梗塞和严重的充血性心力衰竭(NYHA分类IV),在近6周已因急性心脏代谢失调住院4次进行最大毒性剂量的速尿、异山梨糖醇二硝酸酯、洋地黄和ACE抑制剂的治疗。他的症状包括休息时水肿和呼吸困难,需有三个枕头垫起使端坐呼吸。明显的衰竭和思维混乱。医生决定中止洋地黄,用(3β,5β,14β,17β)-14-氨基-3-[[[(2-羟基-1-甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷-17-羧酸,甲酯氢氯化物进行治疗。最初的(3β,5β,14β,17β)-14-氨基-3-[[[(2-羟基-1-甲基丙基)氨基]羰基]氧基]雄甾烷-17-羧酸,甲酯氢氯化物剂量为0.5mg每天口服一次,但在2个月期间增加到2mg,一天三次以控制她的症状。在两个月末,她的端坐呼吸、混乱和呼吸困难消除;且能进行日常的活动,如穿衣等而没有呼吸困难(NYHA分类III,中度充血性心力衰竭)。她的输出量也从20增加到35%。在后三个月中仍保持稳定。

实施例6

一名近来(2个月)有节制地喝酒和有30年烟龄的60岁白人男性因三个月的进行性恶化的呼吸困难、衰竭、端坐呼吸、水肿和偶发性夜间呼吸困难而住院。在刷牙时他也呼吸困难。体格检查表明他

是极度瘦弱、处于中度危难的男性，呼吸率为 30/分钟，心率为 110/分钟，血压为 90/50，有 S3 奔马率，2＋到达膝盖的凹状水肿，颈静脉扩张，肝肿大，腹水，两边罗音和扩大的心脏。广泛的评估提供了慢性酒精肝炎、慢性阻塞性肺病和由于中毒性（酒精中毒）心肌病引起的中度充血性心力衰竭（NYHA 分类 III）。治疗开始用双氢克尿噻、ACE 抑制剂和 0.25mg/天口服剂量的（3β(S)，5β，14β，17β）－14－氨基－3－[[[(1－羟基甲基 2－甲基丙基）氨基]硫代甲基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物。他的症状迅速改善，一周后出院。在减肥 20 磅后，他能步行到邮筒而只有轻微的呼吸困难（NYHA 分类 II）。他的呼吸率为 20，心率 90，不再有 S3，水肿和罗音消失。肝肿大未改善，但腹水稍有消退，射出量从 32 增加到 45%，心脏变小。

实施例 7

一名 70 岁需要久中的白人女性在进行白内障选择性手术前在 CXR 上显示有扩大的心脏。她否认有胸痛史呼吸困难的经历或有任何高血压、糖尿病或心脏病的病史。她的心电图显示非特定 ST－T 波的改变；标准的临床实验室评估是正常的。踏车运动试验由于衰竭而中断，没有冠状动脉的症状。心回波图显示两心室扩大，有正常的脉搏，输出量为 30%。在一个预防性疗程中她被给予 0.25mg/天剂量口服（3β(S)，5β，14β，17β）－14－氨基－3－[[[(2－羟基－1－苯乙基）氨基]羰基]氧基]雄甾烷－17－羧酸，甲酯氢氯化物。她的射出量增加到 40%，在 5 年后住院进行第二次白内障手术时不再有症状。