

[19]中华人民共和国专利局

[11]授权公告号

CN 1019978C



[12] 发明专利申请说明书

[21] 专利号 ZL 88102416

[51]Int.Cl⁵

C07J 41/00

[45]授权公告日 1993年3月3日

[24]颁证日 93.1.24

[21]申请号 88 1 02416.3

[22]申请日 88.4.23

[30]优先权

[32]87.4.24 [33]NL [31]87.00970

[73]专利权人 阿克佐公司

地 址 荷兰阿恩海姆

[72]发明人 马里诺斯·内尔纳得·格劳恩

亨德利克·保罗·德·扬夫

A61K 31/585

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

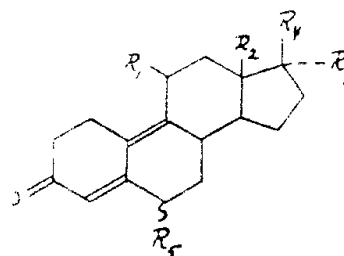
代理人 樊卫民

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 制备新的 11-芳基雌烷和 11-芳基孕烷衍生物的方法

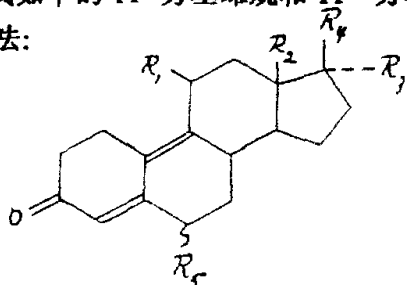
[57]摘要

本发明涉及 11-芳基雌烷和 11-芳基孕烷衍生物,这些化合物的特征具有如下结构,结构式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 的定义见说明书。本发明还涉及制备这些化合物的方法和含有这些化合物的制剂,本发明的化合物具有抗孕激素作用。



权利要求书

1. 制备通式如下的 11-芳基雌烷和 11-芳基孕烷衍生物的方法:



式中 R_1 代表对位被 $-N-X$ 取代的苯基, x 和 y 分别为 C_1-C_4 的烷基;

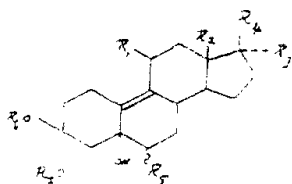
R_2 是含有 1—4 个碳原子的烷基;

R_3 是含 1—8 个碳原子的饱和或不饱和烃基, 其上至少有一羟基;

R_4 是羟基; 或者

R_3 与 R_4 共同构成一个五元杂环, 其中 R 代表氢或羟基, * 标识的碳原子是甾族化合物骨架的 17 位碳;

R_5 是甲基, 其特征在于通式如下的化合物被脱水和水解, 形成所需化合物,



式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 定义同上, 其中 R_3 和 R_4 的含氧基也可以是其中的氧原子被可水解基团保护的含氧基, R_6 和 R_7 表示含 1—4 个碳原子的烷基, 或 R_6 和 R_7 一起构成含 2—5 个碳原子的亚烷基。

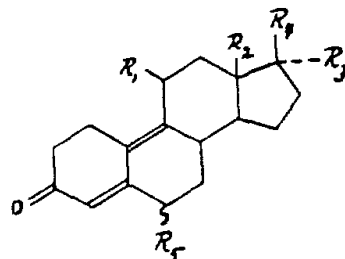
本发明涉及新的 11-芳基雌烷和 11-芳基孕烷衍生物, 这些化合物的制备方法, 以及包含这些衍生物作为活性有效成分的药物制剂。

抗孕激素, 特别是对孕酮受体具有亲和力的物质, 这样的物质对孕酮的作用没有影响, 或影响程度很小。抗孕激素已公开于欧洲专利申请 0, 057, 115 中。

然而这类抗孕激素在作为抗孕激素药物使用时, 发现除了有机需要的抗孕激素活性外, 还表现有不希望要的抗糖皮质激素作用。

现在发现了一组新的化合物, 有很强的抗孕激素作用, 没有或很弱的抗糖皮质激素作用

因此, 本发明是关于这样一类甾族化合物, 其特征是有如下的通式:



式中, R_1 是具有 $-N<\begin{smallmatrix} x \\ y \end{smallmatrix}$ 取代基的芳基, X 和 Y 各自分别是 H 或 C_{1-4} 烷基, 或同时为 C_{2-6} 的烷基;

R_2 是含有 1—4 个碳原子的烷基;

R_3 是 H, OH , 含 1—8 个碳原子的饱和或不饱和烃基, 其上至少有一羟基、氧代、卤素、叠氮基或氰基; 或是酰氧基或烷氧基;

R_4 是羟基, 酰氧基或烷氧基, 或可选择性含有羟基、烷氧基, 酰氧基或卤素基团的酰基; 或者

R_3 与 R_4 共同构成一环系;

R_5 是含有 1—4 个碳原子的烷基。

R_1 中的芳基, 可以由例如苯、联苯、萘、蒽和菲得到, 最好是苯基。苯基上的取代基最好是在间位或对位。

芳基上的取代基是具下列通式的基团:



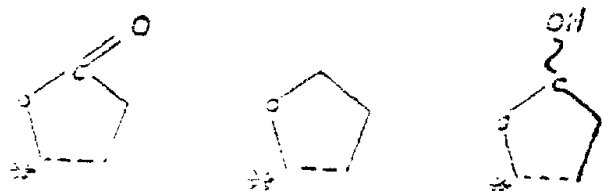
X 及 Y 是 C_{1-4} 的烷基, 尤其可以是甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、2-丙烯基、丙二烯基、1-丙炔基、丁基和支链丁基。若 X 及 Y 同为 C_{2-6} 烷基, 该烷基可为饱和的或不饱和的, 最好是含有 4—或 5 个碳原子的烷基。 X 和 Y 最好是含 1—3 个碳原子的饱和烷基, 其中最好是甲基。 R_2 最好是乙基或甲基, 而更好的是甲基。 R_3 为 C_{1-8} 烷基, 尤其是 3-羟基-1-丙炔基, 3-羟基-1-丙烯基, 氯乙炔基, 溴乙炔基和 3-羟基丙基。酰氧基 R_3 和 R_4 最好是由含 1—18 个碳原子的有机羧酸生成的, 如乙酸, 丙酸, 丁酸, 三甲基乙酸, 苯乙酸, 环戊基丙酸, 苯丙酸, 戊酸, 己酸,

壬酸, 月桂酸, 棕 酸, 苯甲酸或琥珀酸。

烷氧基 R_3 和 R_4 最好是由含 1-12 碳原子的醚生成的, 例如甲醚, 乙醚, 环戊醚, 苄醚, 四氢吡喃醚。

酰基 R_4 , 可被羟基, 烷氧基, 酰氧基或卤素任选取代, 该酰基最好是由含 1-18 个碳原子的有机羧酸生成的, 如上面提及的那些。取代适宜的酰基的实例有羟乙酰基, 氟乙酰基, 氯乙酰基及丙酰氧乙酰基。

若 R_3 与 R_4 共同形成一环系, 最好是环中含有五个原子的杂环, 特别是该环系通过作为环的组成部分的氧原子与甾族化合物骨架的 17β 位键合。以下的杂环系是最优选的:



式中用星号 * 标识的碳原子是甾族化合物骨架的 17 位碳。

当 R_3 及 R_4 不是指环系时, R_3 最好是含有 1-4 个碳原子的饱和或不饱和烃基, 烃基上至少有一个羟基或氧代所取代, R_4 为羟基。

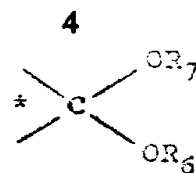
更为优选的是, R_3 为含 1-4 个碳原子的不饱和和烃基, 烃基上含有一或两个羟基。

与甾化合物骨架的 6α 或 6β 位键合的 R_5 , 是含 1-4 个碳原子烃基, 如甲基, 乙基, 丙基, 异丁基, 乙烯基, 乙炔基, 丙烯基和丁烯基, R_5 宜是含 1-4 个碳原子的烷基, 最好的是甲基。

本发明还涉及药物制剂, 该制剂中含有本发明的一个或多个化合物作为有效成分。这些新化合物可口服, 用通常方法阴道内给药或非经肠给药, 或与药用辅料合用, 制成片剂, 丸剂, 糖衣丸剂和其它常用剂型, 制剂可用已知的格林方法制备。

本发明的化合物用药量范围很宽, 例如在治疗时用 5-1000mg, 最好是 100-800mg, 疗程可为 1-10 天。若用于一天性治疗, 给药量可以变化于 200mg 到 1000mg 间; 但若长时间治疗, 如 5 天, 每日用药量就得降低, 例如 10 到 200mg。

制备本发明的化合物, 可由 11β -羟基雌-5-烯-3, 17-二酮-3, 17-二缩酮或相应的 18- (C_{1-3}) 烷基化合物。缩酮基有如下化学式:



式中, R_6 和 R_7 是指含有 1-4 个碳原子的烃基, 或 R_6 和 R_7 共同形成一个含有 2-5 个碳原子的亚烷基, 星号 * 是指在甾族化合物骨架的 3 -位和 17 位的碳原子。这个化合物被环氧化, 例如在 CH_2Cl_2 用间-氯过苯甲酸氧化成相应的 $5\alpha, 6\alpha$ -环氧化合物。该化合物与格氏试剂如 R_5MgCl 反应, 得到相应的 $5\alpha, 11\beta$ -二羟基- 6β - R_5 化合物, 两次脱水反应后, 例如用氯化氧磷 (生成 $\Delta^5(10)$, $\Delta^9(11)$), 去缩酮化 (作用) (生成 3, 17-二酮) 及选择性缩酮化, 得到 6β - R_5 - $\Delta^5(10)$, $\Delta^9(11)$ -雌二烯-3, 17-二酮-3-缩酮, 或相应的 18- (C_{1-3}) 烷基化合物。3-缩酮基如上式所示。选择性的缩酮化 (作用) 是在酸催化剂存在下, 在 R_6OH 醇中进行; 若反应是在二醇存在下进行, R_7 与 R_6 相同, 此时形成的缩酮, R_6 与 R_7 共同构成亚烷基。

若上述的 $5\gamma, 11\beta$ -二羟基- 6β - R_5 化合物顺序进行去缩酮化/脱水化 (生成相应的 11β -羟基- 6γ - R_5 -4-烯-3, 17-二酮), 脱水 (生成相应的 6γ - R_5 - Δ^4 , $\Delta^9(11)$ -二烯-3, 17-二酮) 和选择性缩酮, 得到 6γ - R - $\Delta^5(10)$, $\Delta^9(11)$ -雌二烯-3, 17-二酮-3-缩酮, 或相应的 18- (C_{1-3}) 烷基化合物。

由该化合物及上述相应的 6β - R_5 化合物起始, 可以在甾族化合物骨架的 11 -和 17 -位上引入基团。

这样, 用例如 $NaBH_4$ 还原 17-酮基成 17β -OH, 17γ -H 后, 并将 $\Delta^5(10)$ 双键环氧化后 (例如在 CH_2Cl_2 和 $NaHCO_3$ 中用间-氯过苯甲酸), 在 5α 位形成 OH 基的同时, 可引入 R_1 基, 并与含 R_1 的化合物 R_1 -金属-X (X 为卤素, 如 R_1MgBr), 最好是在四氢呋喃中 $CuCl$ 存在下进行反应, 或与 R_1Li 化合物反应, 将 $9(11)$ 双键置换成双键 $9(10)$ 。脱水并水解后 (例如 $75^\circ C$ 于 80% 乙酸中或于 2N HCl 的丙酮中), 得到本发明的化合物 $R_3=H, R_4=OH$ 。

制备本发明的另一个方法, 是将选择性的缩酮化合物与 R_3 -金属化合物反应 (生成 17γ - R_3 , 17β -OH), 以便后来进行环氧化, 并与含 R_1 的化

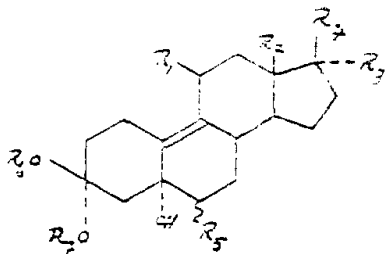
合和 R_1 -金属-X 反应 (X 为卤素, 如 R_1MgBr), 该反应最好是在四氢呋喃中 $CuCl$ 存在下进行, 或与 R_1Li 化合物反应, 最后, 该化合物也应脱水并水解 (生成 3-酮, Δ^4), 该反应步骤与已述的相应的步骤相类似, 引入 R_1 和 R_3 也可用相反的次序进行: 选择性的缩酮化合物被环氧化, 在 $CuCl$ 存在下与 R_1MgBr 反应, 与 R_3MgBr 或 R_3Li 反应, 脱水和水解。

先于 17 位引入基团, 后于 11 位引入基团的另一种方法如下: 首先用前述的条件, 将已述的 6α -, 或 6β - R_3 化合物选择性的缩酮化后, 将包含有一个经保护的氧原子的基团引到 17 α 位上。这就得到具有在 17 α 位所述的基团和 17 β -OH 的相应的合物。最后, 用类似于前述的方式引入 R_1 基团。接着如若需要, 在 17 α 位基团中存在的任选的不饱和双键被还原。然后进行脱水和水解反应, 同时将 17 α 位取代基上的保护基团裂解掉, 生成本发明的 17 β -OH, 17 α - R_3 的化合物。按这另一方法在 17 α 位要引入的基团最好是烷基, 烯基或炔基醚。最好是具有末端四氢吡喃的基团。在 17 α 位引入的基团被裂解掉的步骤中, 醚基, 更好的是四氢吡喃基被裂解掉, 生成具有末端羟基的烷基、烯基或炔基。该基团还可任选地与 17 β -OH 环化。

制备本发明化合物的另一个方法是, 选择性的缩酮化后, 将 17-OH 醚化或酯化, 得到 R_3 或 R_4 。

是羟基的本发明化合物后, 如若需要, 该羟基可按下面已知的方法进行酯化或醚化, 以得到本发明其它化合物。

本发明的化合物可经对下式的化合物脱水和水解而获得:



式中 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 的含义如前述, 前提是若 R_3 和 / 或 R_4 指得是含氧基团, R_3 和 R_4 也可以是氧原子被可水解的基团所保护的含氧基团; R_6 和 R_7 为含有 1-4 个碳原子的烃基, 或 R_6 与 R_7

共同形成含 2-5 个碳原子的亚烷基, 从而生成本发明的化合物。脱水及水解反应最好是一步进

行; 温度一般于 10-90 $^{\circ}C$; 反应时间通常为 15 分钟到 4 小时。脱水 / 水解步骤按已知的方法进行, 所用的试剂也是已知的, 例如用乙酸或盐酸于丙酮中。

本发明用下面的实例加以详细说明。

实例 1

a. 将 44g 间-氯过苯甲酸 (80% 含量) 于 0.5 升的二氯甲烷溶液, 于 -20 $^{\circ}C$ 下滴加到 70g 11 β -羟基雌-5-烯-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛于 1.4 升的二氯甲烷溶液中。得到的溶液于 -15 $^{\circ}C$ 搅拌 2 小时, 然后倾入到 1 升的 1N 氢氧化钠中, 分出有机层, 用 500ml 5% 亚硫酸钠溶液洗涤, 经用 500ml 1N 氢氧化钠和 500ml 水洗涤。溶液用无水碳酸钾干燥, 过滤, 蒸发到大约 100ml, 残留物与 200ml 二异丙醚混合搅拌一些时间, 得到的沉淀过滤, 和 57g 5 α , 6 α -环氧-11 β -羟基雌烷-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛。

b. 将 350ml 的 1.4M 氯化甲基镁于四氢呋喃的溶液滴加到上述产物于 400ml 干燥甲苯的溶液中, 得到的混合物加热回流 1 小时, 冷却后将其倾入到冰冷冷却的 200ml 饱和氯化铵溶液与 800ml 水的混合液中, 继用乙醚提取 (3 $\times$ 500ml), 提取液用水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 蒸干, 残留物经二异丙醚重结晶, 得到 41.3g 纯净的 5 α , 11 β -二羟基-6 β -甲基雌烷-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛。

c. 15.0g 由 1b 制得的化合物溶解于 75ml 干燥二甲基甲酰胺和 75ml 干燥吡啶中。冷却到 0 $^{\circ}C$ 后, 将 15ml 的氯化氧磷在 5 $^{\circ}C$ 以下加到此溶液中, 真空蒸干后, 得到的新产物 (15.0g) 用硅胶层析纯制, 得到 8.0g 6 β -甲基雌-5 (10), 9 (11)-二烯-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛, 为无色油状物, $[\alpha]_D^{20} = +109^{\circ}$ 。

d. 上面得之产物 15.0g 溶解于 150ml 70% 乙酸中, 于 50 $^{\circ}C$ 加热 1 小时。将此反应混合液倾入到碳酸氢钠溶液中, 用乙醚提取。乙醚层洗涤成中性, 干燥后真空蒸发至干, 得到 12.0g 6 β -甲基雌-5 (10), 9 (11)-二烯-3, 17-二酮, 为无色油状物, $[\alpha]_D^{20} = +291^{\circ}$ 。

e. 12.0g 上制产物溶解于 170ml 甲醇中, 加入 5.7g 丙二酸, 室温下搅拌 6 小时。溶液经碳酸氢钠溶液中和后, 乙醚提取。醚层洗涤到中性, 干燥

后蒸干。得到的 12.5g 粗产品经硅胶层析纯制，得到 9.0g 6 β -甲基雌-5- (10)，9 (11)-二烯-3，17-二酮-3，3-二甲基缩醛，为油状物 $[\alpha]_D^{20} = +254^\circ$ 。

f. 将 21.0g 炔丙醇四氢吡喃醚于 120ml 干燥四氢呋喃的溶液在 15 分钟内滴加到由 3.0g 镁和 10.2ml 溴乙烷制得的溴乙基镁于 110ml 四氢呋喃中溶液。搅拌 30 分钟后，向其中滴加 10g 6 β -甲基雌-5 (10)，9 (11)-二烯-3，17-二酮-3，3-二甲基缩醛于 90ml 四氢呋喃的溶液。搅拌 3 小时后，将反应混合物倾入到 500ml 10% NH_4Cl 溶液中，用乙醚提取 (3 $\times$ 300ml)，用水洗乙醚液，无水硫酸钠干燥，蒸干。残留物经硅胶层析，得 9.6g 17 β -羟基-6 β -甲基-17 α -(3-四氢吡喃氧基-1-丙炔基)雌-5 (10)，9 (11)-二烯-3-酮-3，3-二甲基缩醛。

g. 在 1f 阶段得到的 9.3g 产物，溶于 200ml 二氯甲烷，再加入 5.0g 碳酸氢钠，冷却到 -30 $^\circ\text{C}$ ，将 5.4g 间氯过氧苯甲酸一勺勺加入，加毕，于 -10 $\sim$ 0 $^\circ\text{C}$ 再搅拌 3 小时，加入氢氧化钠溶液，乙酸乙酯提取反应混合物；有机层用亚硫酸盐溶液洗涤一次，再用水洗至中性，干燥后真空蒸干，得到 10.1g 无定形产物，该产物为环氧化合物的混合物，粗品进入下步处理。

h. 于 -10 $^\circ\text{C}$ 下，将 1.23g 氯化亚铅加到由 5.23g 镁、180ml 四氢呋喃和 40g 对-溴二甲基苯胺制得的溴化对-二甲氨基苯镁于四氢呋喃的溶液中。搅拌半小时后，于 -10 $^\circ\text{C}$ 下将 10.1g 在实例 1g 制备的产物于 120ml 四氢呋喃溶液加到上述混合液中。室温下搅拌 2.5 小时，溶液倾入到氯化铵溶液中。乙酸乙酯提取，有机层用水洗到中性，干燥、真空蒸干，残留物用硅胶层析，得到的 10.1g 粗产物在 50 $^\circ\text{C}$ 与 150ml 70% 乙酸共热。碳酸氢钠中和后，乙醚提取，用水洗乙醚层到中性，干燥后真空蒸发。残留物经硅胶层析纯制，得到 5.29g 纯 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙炔基)-6 β -甲基雌-4，9-二烯-3-酮，为黄色无定形物质； $[\alpha]_D^{20} = +170^\circ$ ($\text{C} = 1$, CHCl_3)。

实例 2

3.5g 11 β -[4-(二甲氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙炔基)-6 β -甲基雌-4，9-二烯-3-酮]溶解于 25ml 无水乙醇中，在 2.8g 林德勒催

化剂存在下氢化，使吸收 1 当量氢气 (1.5 小时)。滤除催化剂，滤液真空蒸干，残留物经硅胶层析，得 2.4g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-(Z)-丙炔基)-6 β -甲基雌-4，9-二烯-3-酮， $[\alpha]_D^{20} = +185^\circ$ ($\text{C} = 1$, CHCl_3)。

实例 3

在 200mg 5% $\text{Pd} - \text{BaSO}_4$ 存在下，将 2g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙炔基)-6 β -甲基雌-4，9-二烯-3-酮于 200ml 1:1 的甲苯和乙醇混合液的溶液中进行氢化，使吸收 2 当量氢气。滤除催化剂，滤液蒸发至干。硅胶层析得 1.2g 无定形的 11 β -[4-(二甲氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙基)-6 β -甲基雌-4，9-二烯-3-酮， $[\alpha]_D^{20} = +196^\circ$ ($\text{C} = 1$, CHCl_3)。

实例 4

将 10g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙基)-6 β -甲基雌-4，9-二烯-3-酮于 200ml 二氯甲烷的溶液加到搅拌下的 15g 氯铬酸吡啶于 200ml 二氯甲烷的悬浮液中。于 20 $^\circ\text{C}$ 搅拌该混合物 30 分钟，用 400ml 乙醚稀释，用 hyflo 过滤，滤液浓缩后经硅胶层析，此时得到 4.5g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-6 β -甲基-3-氧代-19-去甲-17 α -孕-4，9-二烯-21-碳醛，主要是以环状半缩醛形式存在。该产物溶解于 400ml 甲苯后，加入 45g 碳酸银/硅藻土 (费惕宗试剂)。加热回流 5 小时，再加入 22.5g 碳酸银/硅藻土，再回流 2 小时。冷却后，过滤，蒸干。残留物用硅胶层析得到 3.0g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-6 β -甲基-3-氧代-19-去甲-17 α -孕-4，9-二烯-21-羧酸 γ -内酯，为黄色无定形物质， $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ ($\text{C} = 1$, CHCl_3)。

实例 5

将 0.6g 对甲苯磺酰氯加到 1.2g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙基)-6 β -甲基- Δ -雌二烯-3-酮于 15ml 吡啶的溶液中。搅拌 6 小时后，加入 100ml 水，得到的混合物用乙醚提取。提取液用水洗 5 次，无水 Na_2SO_4 干燥，蒸干。残留物用硅胶层析，1:1 的甲苯-乙酸乙酯洗脱，得到 0.7g 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-6 β -甲基-4', 5'-二氢螺-[雌-4，9-二烯-17.2'-

(3'H) 咪喃]-3-酮, $[\alpha]_D^{20} = +197^\circ$ ($C=1$, CHCl_3).

实例 6

a) 将 150ml 4N 盐酸加到 39g 5 α , 11 β -二羟基-6 β -甲基雌烷-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛于 550ml 丙酮的溶液中, 得到的混合物加热回流 4 小时。冷后, 蒸发浓缩成少量体积, 加水稀释 (200ml)。乙酸乙酯提取 (3 $\times$ 200ml), 水洗后, 无水硫酸钠干燥, 蒸干。残留物用异丙醚结晶, 得到的结晶再用乙腈重结晶, 得到 14.2g 纯净的 11 β -羟基-6 α -甲基雌-4-烯-3, 17-二酮。

b) 在 30 分钟内, 将 10ml 氯化亚砷酰滴加到搅拌下的 8.85g 11 β -羟基-6 α -甲基雌-4-烯-3, 17-二酮于 150ml 的干燥吡啶中, 温度维持于 -35°C 。反应混合物倾入到 1 升冰水中, 二氯甲烷提取, 有机层用水洗至中性, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空蒸干, 得到 9g 6 α -甲基雌-4, 9(11)-二烯-3, 17-二酮。

c) 上面得到的 9g 6 α -甲基雌-4, 9(11)-二烯-3, 17-二酮粗品溶解于 275ml 甲醇, 冷却至 0°C 。搅拌下于 $0-5^\circ\text{C}$ 将 1.1ml 的乙酰氯加到上制的溶液中, $0-5^\circ\text{C}$ 搅拌 30 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠溶液以中和反应液, 然后倾入到 200ml 水中。二氯甲烷提取, 用水洗涤二氯甲烷层直到中性, 硫酸钠干燥, 过滤后真空蒸发至干。硅胶层析纯制后, 得到纯净的 2.5g 6 α -甲基雌-5(10), 9(11)-二烯-3, 17-二酮-3 二甲基缩醛。

d) 用类似于实例 1f-1h 所述的方法, 将实例 6c 得到的化合物转变成 11 β -(4-二甲氨基苯基)-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙炔基)-6 α -甲基雌-4, 9-二烯-3-酮; $[\alpha]_D^{20} = +24^\circ$ ($C=1$, 二噁烷)。

用类似于实例 2-5 所述的方法, 制备了如下化合物: 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-(Z)丙烯基)-6 α -甲基雌-4, 9-二烯-3-酮; 11 β -11 β [4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-17 α -(3-羟基-1-丙基)-6 α -甲基雌-4, 9-二烯-3-酮; 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-6 α -甲基-3-氧代-19-去甲-17 α -孕-4, 9-二烯-21-碳醛; 11 β -[4-(二甲氨基)苯基]-17 β -羟基-6-甲基-3-氧代-19-去甲-17 α -孕-4, 9-二烯-21-羧酸-r-内酯; 11 β -[4(二甲氨基)

基)苯基]-6 α -甲基-4', 5'-二氢螺-[雌-4, 9-二烯-17, 2'(3'H)-咪喃]-3-酮。

实例 7

a) 43.6g 镁屑悬浮于 150ml 干燥四氢咪喃中。在搅拌和氮气气氛中将 134ml 溴乙烷于 350ml 干燥四氢咪喃溶液滴入到上制的悬浮液中。回流温度下搅拌 15 分钟。冷却到室温后, 加入 44g 5 α , 6 α -环氧-11 β -羟基-雌烷-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛于 500ml 干燥甲苯的悬浮液。室温下搅拌 24 小时, 回流 30 分钟, 冷至室温, 小心倾入到 750ml 饱和氯化铵溶液与 3 升冰水的混合液中。二氯甲烷提取, 用水洗涤到中性, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空蒸干。乙醚中重结晶后, 得到 20g 纯净的 5 α , 11 β -二羟基-6 β -乙基-雌烷-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛, mp. 171.2°C ; $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ ($C=1\%$, 二噁烷)。

母液经硅胶层析纯制后, 重结晶, 又可得到 11.8g 本化合物。

b) 0°C , 搅拌, 在 35 分钟和氮气气氛中, 将 40ml 氯化氧磷加到 20.3g 上制产物于 190ml 干燥吡啶和 190ml 干燥的二甲基甲酰胺溶液中。然后将温度升至 50°C , 于 50°C 搅拌 6 小时后, 用 400ml 5M 氢氧化钾溶液小心中和, 然后倾入到 1.5 升水中。乙酸乙酯提取, 用水洗有机层到中性, 硫酸钠干燥, 过滤, 真空蒸发。硅胶层析纯制后, 得到 10.9g 6 β -乙基-雌-5(10), 9(11)-二烯-3, 17-二酮-3, 17-二乙烯缩醛; $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ ($C=1\%$, 二噁烷)。

c) 20.6g 的该产物于 230ml 79% 乙酸溶液, 50°C 搅拌 1 小时, 搅拌下小心将此溶液倾入到 350g 碳酸氢钠于 1500ml 水的溶液中。过滤沉淀, 用水洗到中性, 二氯甲烷处理, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 真空蒸干, 得到 16.1g 6 β -乙基雌-5(10), 9(11)-二烯-3, 17-二酮。

d) 用实例 6c 所述的方法, 由 16.1g 6 β -乙基雌-5(10), 9(11)-二烯-3, 17-二酮经缩醛化后, 得到 13.3g 6 β -乙基雌-5(10), 9(11)-二烯-3, 17-二酮-3-二甲基缩醛, $[\alpha]_D^{20} = +209^\circ$ ($C=1$, 二噁烷)。

e) 用实例 1f-1h 和 2-5 所述的方法, 将本化合物转变成实例 1h, 2, 3, 4, 5 所提及的相应的 6 β -乙基终产物。