[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07J 63/00 (2006.01)
C07J 75/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024012.2

[43] 公开日 2006 年 9 月 27 日

[11] 公开号 CN 1839146A

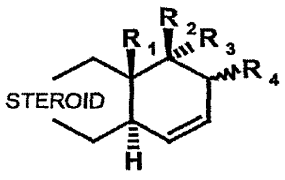
[22] 申请日 2004.8.19
[21] 申请号 200480024012.2
[30] 优先权
[32] 2003. 8.21 [33] DE [31] 10339532.6
[32] 2003. 8.21 [33] US [31] 60/496,669
[86] 国际申请 PCT/EP2004/009468 2004.8.19
[87] 国际公布 WO2005/021573 德 2005.3.10
[85] 进入国家阶段日期 2006.2.21
[71] 申请人 舍林股份公司
地址 德国柏林
[72] 发明人 拉尔夫·维尔瓦 斯文·林
京特·考夫曼 瓦尔特·埃尔格
比尔吉特·施奈德
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 过晓东
权利要求书 7 页 说明书 19 页

[54] 发明名称

具有雄激素作用的$\triangle^{15}$-D-高甾化合物

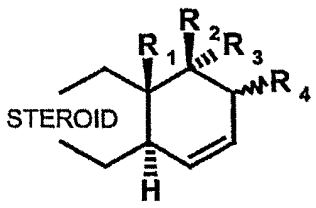
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的 Δ15-D-高甾化合物、其制备方法以及包含该化合物的药物组合物。本发明的通式(I)化合物具有雄激素活性。



(I)

1、通式（I）的 Δ^{15}-D-高甾化合物：



(I)

其中

R^1 代表 C_{1-4}-烷基，以及

R^2 代表羟基、基团 OC(O)-R^{20}、OC(O)NH-R^{20} 或 OR^{20}，其中 R^{20} 代表 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，这些基团任选被取代，以及

R^3 代表氢原子或 C_{1-6}-烷基、乙烯基、乙炔基或 C_nF_{2n+1} 基团，其中 n＝1、2、3，以及

R^4 代表氢原子，

或者

R^2 代表氢原子或 C_{1-6}-烷基、乙烯基、乙炔基或 C_nF_{2n+1} 基团，其中 n＝1、2、3，

R^3 代表羟基、基团 OC(O)-R^{20}、OC(O)NH-R^{20} 或 OR^{20}，其中 R^{20} 代表 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，这些基团任选被取代，以及

R^4 代表氢原子，

或者

R^2 和 R^3 一起代表氧原子，以及

R^4 代表氢原子，

或者

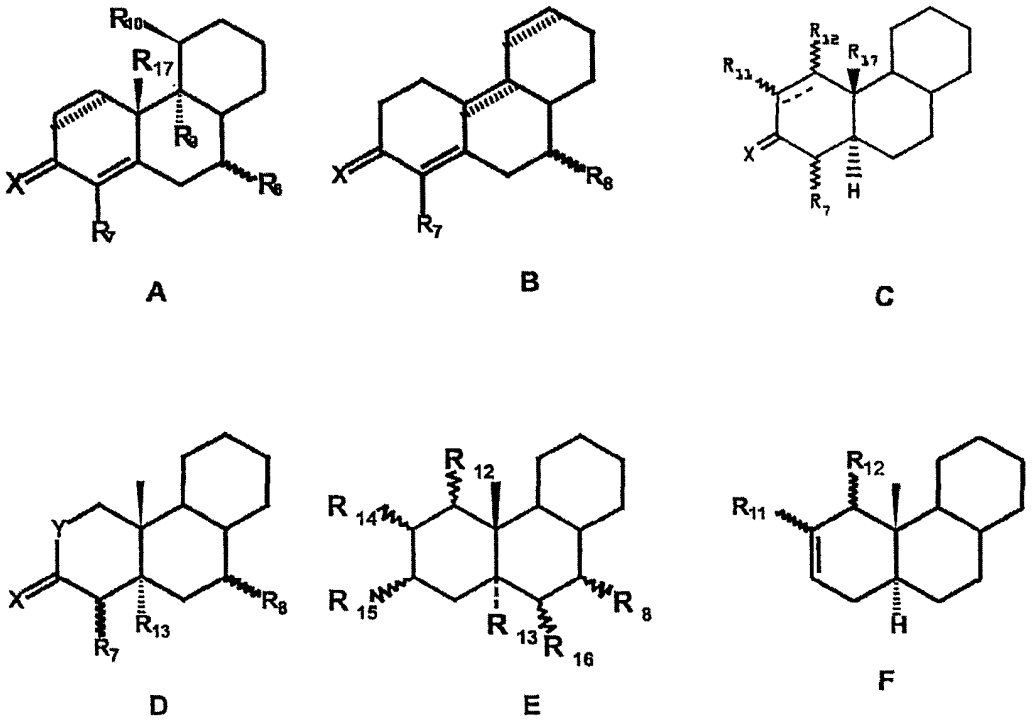
R^2 代表羟基、基团 OC(O)-R^{20}、OC(O)NH-R^{20} 或 OR^{20}，其中 R^{20} 代表 C_{1-12}-

烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，这些基团任选被取代，

以及

R^3 和 R^4 一起形成双键，以及

STEROID 代表式 A、B、C、D、E 和 F 的甾族 ABC 部分环系：



其中在 A 和 C 中于 1，2－位可存在额外的双键，以及在 B 中于 9，10－位以及 11，12－位可存在一个或者两个额外的双键，

R^7 代表氢原子、卤原子、羟基或 C_nF_{2n+1} 基团，其中 n=1、2、3，

X 代表氧原子、两个氢原子或羟基亚氨基，

R^8 代表氢原子、甲基或乙基，

R^9 代表氢原子或卤原子，或者与 R^{10} 一起代表双键，

R^{10} 代表氢原子、羟基、甲基或乙基，或者与 R^9 一起代表双键，

R^{11} 代表氢原子、C_{1-4}-烷基、腈基、羟基亚甲基或甲酰基，

R^{12} 代表氢原子、C_{1-4}-烷基或腈基，

R^{11} 和 R^{12}，除上述定义外，一起代表亚甲基桥，

R^{13} 代表氢原子或者与 R^7 一起代表双键，

R^{16}代表氢原子或者与R^{13}一起代表双键,

R^{15}代表羟基，R^{14}和R^{15}代表氢原子或者一起代表双键、[2,3c]噁二唑环、[3,2c]异噁唑环或[3,2c]吡唑环，

R^{17}代表氢原子或甲基，

Y 代表氧原子或氮原子，

R^4、R^7、R^8、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和R^{15}处的波折线代表这些取代基可以是处于α-或β-位。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中R^1代表甲基或乙基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中R^2代表羟基、甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、[(反式-4-丁基环己基)羰基]氧基、苯基丙酰基氧基、异丁酰基氧基、庚基氧基、十一烷基氧基或苯基氨基羰基氧基。

4、如权利要求 1－3 之一所述的化合物，其中R^3代表甲基、三氟甲基、乙基、五氟乙基或乙炔基。

5、如权利要求 1－4 之一所述的化合物，其中R^4代表氢原子。

6、如权利要求 1－5 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表部分式 A 的甾族环系，其中R^7代表氢原子、氯原子、溴原子、羟基或三氟甲基，R^{10}代表氢原子、羟基或甲基，R^9代表氢原子或氟原子，而R^8代表氢原子或甲基。

7、如权利要求 1－5 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表部分式 B 的甾族环系，其中R^7代表氢原子、氯原子、溴原子、羟基或三氟甲基，而R^8代表氢原子或甲基。

8、如权利要求 1－5 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表部分式 C 的甾族环系，其中 R^7 代表氢原子、氯原子、溴原子或羟基或三氟甲基，而 R^{11}、R^{12} 分别代表氢原子，并且双键存在于 1，2－位。

9、如权利要求 1－5 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表部分式 D 的甾族环系，其中 R^7 代表氢原子、氯原子、溴原子或羟基或三氟甲基，R^8 代表氢原子或甲基，R^{13} 和 R^7 一起代表双键，而 Y 代表氧原子。

10、如权利要求 1－5 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表部分式 E 的甾族环系，其中 R^8 代表氢原子或甲基，R^{12} 代表氢原子，R^{13} 和 R^{16} 分别代表氢原子或一起代表双键，R^{15} 代表羟基，或者 R^{14} 和 R^{15} 一起代表 [3,2c]吡唑环。

11、如权利要求 1－5 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表部分式 F 的甾族环系，其中 R^{11} 代表 C_{1-4}-烷基或腈基。

12、如权利要求 1－11 之一所述的化合物，其为：

1) 17aβ-羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

2) 17aβ,4-二羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

3) 17aβ-羟基-4-氯-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

4) 17aβ-羟基-4-溴-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

5) 17aβ-羟基-4-三氟甲基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

6) 17aβ, 11β-二羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

7) 17aβ, 11β-二羟基-D-高-9α-氟-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

8) 17aβ-羟基-D-高-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

9) 17aβ-羟基-D-高-4-氯-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

10) 17aβ,4-二羟基-D-高-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

11) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

12) 17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-雄烷-1,- 4,15-三烯-3-酮,

13) 17aβ-羟基-17α-甲基-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

14) 17aβ-羟基-17aα-三氟甲基-7α-甲基-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

15) 17aβ,4-二羟基-17aα-三氟甲基-雄烷-4,1- 5-二烯-3-酮,

16) 17aβ-羟基-17aα-三氟甲基-4-氯-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

17) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3- -酮,

18) 17aβ-羟基-17α-五氟乙基-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

19) 17aβ-羟基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

20) 17aβ,4-二羟基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

21) 17aβ-羟基-4-氯-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

22) 17aβ-羟基-4-溴-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

23) 17aβ-羟基-4-三氟甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

24) 17aβ-羟基-17aα-甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

25) 17aβ-羟基-17aα-甲基-4-氯-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

26) 17aα-羟基-17aα-三氟甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

27) 17aβ-羟基-17aα-五氟乙基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

28) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

29) 17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

30) 17aβ-羟基-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

31) 17aβ-羟基-D-高-4-氯-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

32) 17aβ,4-二羟基-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

33) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

34) 17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

35) 13-乙基-17aβ-羟基-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

36) 13-乙基-17aβ-羟基-4-氯-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

37) 13-乙基-17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

38) 13-乙基-17aβ-羟基-17α-甲基-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

39) 13-乙基-17aβ-羟基-17α-甲基-4-氯-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

40) 13-乙基-17aβ-羟基-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

41) 13-乙基-17aβ-羟基-4-氯-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

42) 13-乙基-17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

43) 13-乙基-17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

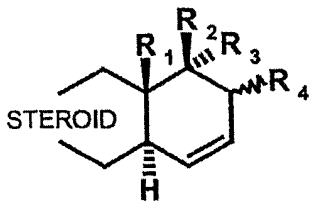
44) 17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮,

45) 2-氧杂-17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮,

46) 17aβ-羟基-D-高-5α-雄烷-1,15-二烯-3-酮, 或

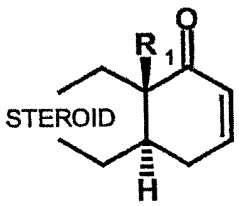
47) 2-羟基亚甲基-17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮。

13、制备如权利要求 1－12 之一所述的通式（I）化合物及其药物学可接受的盐的方法，



(I)

其中通式 II 的化合物



(II)

其中 R^1 和 STEROID 如权利要求 1－12 所定义，

在酸存在下与乙酰化剂反应，以形成二烯醇乙酸酯，然后用还原剂进行还原，得到相应的 17aβ-羟基-D-高-Δ^{15}-甾族化合物，然后引入如权利要求 1－12 中所定义的取代基 R^1、R^2、R^3 和 R^4。

14、如权利要求 13 所述的方法，其中在制备具有部分结构 A－F 的

通式 II 化合物时，使用以下的甾族母体：

A: 雄-4-烯-3,17-二酮和脱氢表雄酮，

B: 雌酮、7α-甲基雌酮，

C、D 和 E：表雄酮，以及

F：得自于表雄酮的 5α-雄-2-烯-17-酮。

15、如权利要求 13 或 14 所述的方法，其中甾族母体 A－F 之起始材料的部分结构中所含的官能团被保护。

16、如权利要求 15 所述的方法，其中部分结构 A－F 的起始材料中的酮基以缩酮或硫代缩醛的形式进行保护。

17、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 1－12 之一所述的化合物。

18、如权利要求 1－12 之一所述的化合物在制备用于男性和女性的激素替代疗法的药物中的应用。

19、如权利要求 1－12 之一所述的化合物在制备用于男性和女性的生育控制的药物中的应用。

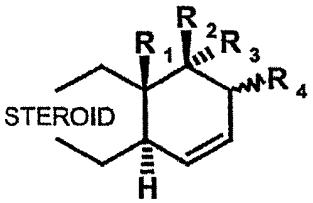
20、如权利要求 1－12 之一所述的化合物在制备用于治疗男性和女性的激素诱发的疾病的药物中的应用。

21、如权利要求 20 所述的应用，其是制备用于治疗子宫内膜异位、乳腺癌和性腺机能减退的药物。

具有雄激素作用的 Δ^{15}-D-高甾化合物

技术领域

本发明涉及通式（I）的 Δ^{15}-D-高甾化合物、其制备方法、包含该化合物的药物组合物以及它们在制备具有雄激素作用的药物中的应用。



(I)

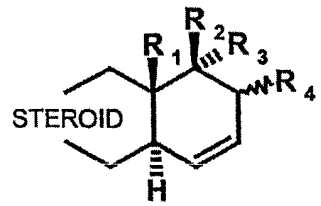
背景技术

目前尚未知晓雌烷或雄烷系的 Δ^{15}-D-高甾化合物。但是，以下文献中公开了具有雄激素活性以及抗促性腺激素活性的 Δ^{16}-D-高甾化合物：第 4,155,918 号美国专利以及 Avery 等人, Steroids, 1990, Vol. 55, pp. 9-64。

发明内容

本发明的目的是提供其他的具有雄激素活性的化合物以及工艺上简便且有效地制备这些化合物的方法。

该目的是通过以下通式（I）的 Δ^{15}-D-高甾化合物实现的：



(I)

其中

R^1 代表 C_{1-4}-烷基，以及

R^2 代表羟基、基团 OC(O)-R^{20}、OC(O)NH-R^{20} 或 OR^{20}，其中 R^{20} 代表 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，这些基团任选被取代，以及

R^3 代表氢原子或 C_{1-6}-烷基、乙烯基、乙炔基或 C_nF_{2n+1} 基团，其中 n＝1、2、3，以及

R^4 代表氢原子，

或者

R^2 代表氢原子或 C_{1-6}-烷基、乙烯基、乙炔基或 C_nF_{2n+1} 基团，其中 n＝1、2、3，

R^3 代表羟基、基团 OC(O)-R^{20}、OC(O)NH-R^{20} 或 OR^{20}，其中 R^{20} 代表 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，这些基团任选被取代，以及

R^4 代表氢原子，

或者

R^2 和 R^3 一起代表氧原子，以及

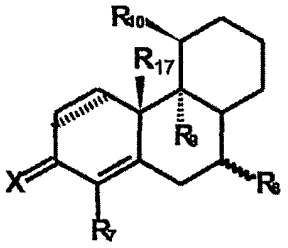
R^4 代表氢原子，

或者

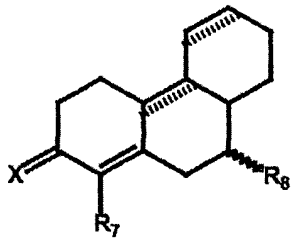
R^2 代表羟基、基团 OC(O)-R^{20}、OC(O)NH-R^{20} 或 OR^{20}，其中 R^{20} 代表 C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、芳基或芳基-C_{1-4}-烷基，这些基团任选被取代，以及

R^3 和 R^4 一起形成双键，以及

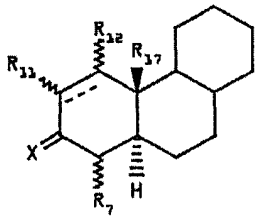
STEROID 代表式 A、B、C、D、E 和 F 的甾族部分环系：



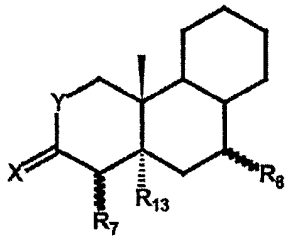
A



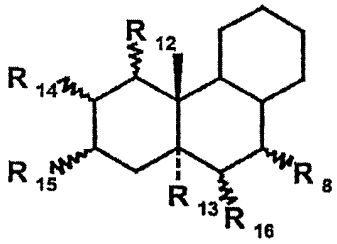
B



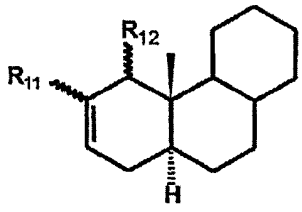
C



D



E



F

其中在 A 和 C 中于 1，2－位可存在额外的双键，以及在 B 中于 9，10－位以及 11，12－位可存在一个或者两个额外的双键，

R^7 代表氢原子、卤原子、羟基或 C_nF_{2n+1} 基团，其中 n=1、2、3，

X 代表氧原子、两个氢原子或羟基亚氨基，

R^8 代表氢原子、甲基或乙基，

R^9 代表氢原子或卤原子或者与 R^{10} 一起代表双键，

R^{10} 代表氢原子、羟基、甲基或乙基，或者与 R^9 一起代表双键，

R^{11} 代表氢原子、C_{1-4}-烷基、腈基、羟基亚甲基或甲酰基，

R^{12} 代表氢原子、C_{1-4}-烷基或腈基，

R^{11} 和 R^{12}，除上述定义外，一起代表亚甲基桥，

R^{13} 代表氢原子或者与 R^7 一起代表双键，

R^{16} 代表氢原子或者与 R^{13} 一起代表双键，

R^{15} 代表羟基，R^{14} 和 R^{15} 代表氢原子或者一起代表双键、[2,3c]噁二唑环、[3,2c]异噁唑环或[3,2c]吡唑环，

R^{17} 代表氢原子或甲基，

Y 代表氧原子或氮原子，

R^4、R^7、R^8、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}和 R^{15}处的波折线代表这些取代基可以是处于 α-或 β-位，

以及它们药物学上可接受的盐。

根据本发明的化合物具有雄激素活性。

C_{1-4}-烷基是直链或支链的烷基，其优选为甲基、乙基、n-丙基、i-丙基-、n-丁基、i-丁基或叔丁基。

C_{1-6}-烷基是直链或支链的烷基，其优选为甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基-或叔丁基、n-戊基、i-戊基、n-己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基或 2,3-二甲基丁基。

C_{1-12}-烷基是直链或支链的烷基，其优选为甲基、乙基、n-丙基、i-丙基、n-丁基、i-丁基、叔丁基、n-戊基、i-戊基、n-己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、辛基、壬基、癸基或十一烷基。

C_{3-8}-环烷基优选为单环或者二环基团，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语芳基代表取代或未取代的优选具有 6－15 个碳原子的芳基，例如苯基、取代的苯基，如卤代苯基或硝基苯基，或者萘基。

术语芳基-C_{1-4}-烷基优选是被芳基取代的烷基，它们总共优选具有 7－15 个碳原子，其中所述芳基和/或烷基可具有另外的取代基，例如优选为卤原子、羟基、甲氧基或腈基。特别优选的芳基是无取代或者芳香性的取代苄基，如苄基或卤代苄基。

术语卤原子代表氟、氯、溴或碘原子。

如果 STEROID 代表部分式 A 的甾族环系，则 R^7优选代表氢原子、氯原子、溴原子、羟基或三氟甲基，R^{10}优选代表氢原子、羟基或甲基，R^9优选代表氢原子或氟原子，R^8优选代表氢原子或甲基，其中特别优选

该甲基。

如果 STEROID 代表部分式 B 的甾族环系，则 R^7 优选代表氢原子、氯原子、溴原子或羟基或三氟甲基，而 R^8 优选代表氢原子或甲基，其中特别优选该甲基。

如果 STEROID 代表部分式 C 的甾族环系，则 R^7 优选代表氢原子、氯原子、溴原子或羟基或三氟甲基，而 R^{11}、R^{12} 优选代表氢原子。另外，1，2－位的双键是优选的。对于 R^{17}，同样优选为 H 或 CH_3。

如果 STEROID 代表部分式 D 的甾族环系，则 R^7 优选代表氢原子、氯原子、溴原子或羟基或三氟甲基，R^8 优选代表氢原子或甲基，其中特别优选甲基，R^{13} 和 R^7 优选一起代表双键，而 Y 优选代表氧原子。

如果 STEROID 代表部分式 E 的甾族环系，则 R^8 优选代表氢原子或甲基，其中特别优选甲基，R^{12} 优选代表氢原子，R^{13} 和 R^{16} 优选代表氢原子或一起代表双键，R^{15} 各种情况下优选代表羟基，或者 R^{14} 和 R^{15} 优选一起代表 [3,2c]吡唑环。

如果 STEROID 代表部分式 F 的甾族环系，则 R^{11} 优选代表 C_{1-4}-烷基或腈基。

R^1 优选代表甲基或乙基，其中特别优选该甲基。

R^2 优选代表羟基、甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、[(反式-4-丁基环己基)羰基]氧基、苯基丙酰基氧基、异丁酰基氧基、庚基氧基、十一烷基氧基或苯基氨基羰基氧基，其中特别优选为该羟基。

R^3 优选代表甲基、三氟甲基、乙基、五氟乙基或乙炔基，其中特别优选甲基、乙基、三氟甲基和五氟乙基。

R^4 优选代表氢原子。

特别优选的 Δ^{15}-D-高甾化合物如下：

1) 17aβ-羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

2) 17aβ,4-二羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

3) 17aβ-羟基-4-氯-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

4) 17aβ-羟基-4-溴-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

5) 17aβ-羟基-4-三氟甲基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

6) 17aβ, 11β-二羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

7) 17aβ, 11β-二羟基-D-高-9α-氟-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

8) 17aβ-羟基-D-高-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

9) 17aβ-羟基-D-高-4-氯-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

10) 17aβ,4-二羟基-D-高-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

11) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雄烷-1,4,15-三烯-3-酮,

12) 17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-雄烷-1,- 4,15-三烯-3-酮,

13) 17aβ-羟基-17α-甲基-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

14) 17aβ-羟基-17aα-三氟甲基-7α-甲基-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

15) 17aβ,4-二羟基-17aα-三氟甲基-雄烷-4,1- 5-二烯-3-酮,

16) 17aβ-羟基-17aα-三氟甲基-4-氯-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

17) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3- -酮,

18) 17aβ-羟基-17α-五氟乙基-雄烷-4,15-二烯-3-酮,

19) 17aβ-羟基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

20) 17aβ,4-二羟基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

21) 17aβ-羟基-4-氯-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

22) 17aβ-羟基-4-溴-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

23) 17aβ-羟基-4-三氟甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

24) 17aβ-羟基-17aα-甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

25) 17aβ-羟基-17aα-甲基-4-氯-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

26) 17aα-羟基-17aα-三氟甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

27) 17aβ-羟基-17aα-五氟乙基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

28) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

29) 17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮,

30) 17aβ-羟基-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

31) 17aβ-羟基-D-高-4-氯-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

32) 17aβ,4-二羟基-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

33) 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

34) 17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-雌-1,4,15-三烯-3-酮,

35) 13-乙基-17aβ-羟基-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

36) 13-乙基-17aβ-羟基-4-氯-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

37) 13-乙基-17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

38) 13-乙基-17aβ-羟基-17α-甲基-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

39) 13-乙基-17aβ-羟基-17α-甲基-4-氯-D-高-gona-4,15-二烯-3-酮,

40) 13-乙基-17aβ-羟基-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

41) 13-乙基-17aβ-羟基-4-氯-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

42) 13-乙基-17aβ-羟基-7α-甲基-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

43) 13-乙基-17aβ-羟基-7α-甲基-4-氯-D-高-gona-1,4,15-三烯-3-酮,

44) 17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮,

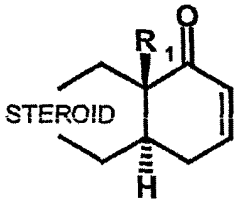
45) 2-氧杂-17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮,

46) 17aβ-羟基-D-高-5α-雄烷-1,15-二烯-3-酮,

47) 2-羟基亚甲基-17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮。

本发明的另一个目的是在工艺上简单且有效地制备通式(I)的Δ^{15}-D-高甾化合物的方法。

在此方面，通式（II）的化合物（M. A. Avery 等人, Steroids, 1990, 55, 59-64; A. Furst 等人, 1976, 第 3,984,476 号美国专利）是已知的，



(II)

其中 R^1 和 STEROID 具有如上所述的定义，

在酸如对甲苯磺酸存在下，按照已知的方法与乙酰化剂反应，例如乙酸异丙烯基酯（Hosoda, H.等人, Chem. Phar. Bull., 23, 1975, 3141-3145）、乙酸酐（Rasmusson, G. H., Arth, G. E., Steroids, 22,1973, 107-111）等，以形成二烯醇乙酸酯，然后用诸如 $NaBH_4$ 的还原剂进行还原，得到相应的17aβ-羟基-D-高-Δ^{15}-甾族化合物。

在制备具有部分结构 A－F 的通式 II 化合物时，可使用已知的甾族母体。

例如，可使用以下的甾族母体：

对于甾族母体 A：雄-4-烯-3,17-二酮和脱氢表雄酮。

对于甾族母体 B：雌酮、7α-甲基雌酮。

对于甾族母体 C、D 或 E：表雄酮。

对于甾族母体 F：得自于表雄酮的 5α-雄-2-烯-17-酮（第 3,098,851 号美国专利）。

用于甾族母体 A－F 的起始材料的部分结构中所包含的官能团可任选地根据本领域技术人员已知的方法进行保护。

因此，部分结构 A－F 的起始材料中的酮基可根据本领域技术人员已知的方法以缩酮或者硫代缩醛的形式进行保护。在部分结构 A－F 中引入取代基 R^7－R^{15} 可根据本领域技术人员已知的方法在形成 D-高-Δ^{15}-环状化合物之前以及之后进行。

对于形成本发明之通式 I 化合物的药物学可接受的盐，作为无机酸可以考虑盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸，而作为有机酸可以考虑乙酸、丙酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、苯甲酸、抗坏血酸、草酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸和甲磺酸。

如以下表 1 所示，根据本发明的化合物具有雄激素活性。

表 1：与睾酮和 Methyltrienolone 相比对雄激素受体的相对结合亲和性/RBA

化合物	RBA%
睾酮	35
R 1881 (Methyltrienolone)	100
17aβ-羟基-D-高-雄烷-4,15-二烯-3-酮	12
17aβ-羟基-D-高-雌-4,15-二烯-3-酮	25

17a β-羟基-7α-甲基-D-高雌-4,16-二烯-3-酮描述在 Steroids, 1990, 55, 59-64 中，其是具有抗促性腺激素性质的雄激素。但是，17aβ-羟基-7α-甲基-D-高雌-4,16-二烯-3-酮对雄激素受体仅表现出 2%的轻微的受体结合亲和性（参比 DHT＝100%）。

足以完全出乎意料之外且令人惊奇的是，根据本发明的 Δ^{15}-D-高甾化合物对雄激素受体表现出显著更高的结合亲和性。与 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高雌-4,16-二烯-3-酮 (Steroids 1990, 55, 59-64)相比，它们结合 Δ^{15}-D-高化合物，对雄激素受体为大于 12%（参比 DHT＝100%）。因此，提示出在根据本发明的 Δ^{15}-D-高甾化合物中雄激素活性的调节不同于 17aβ-羟基-7α-甲基-D-高雌-4,16-二烯-3-酮（Steroids, 1990, 55, 59-64）

在根据本发明的化合物中，这些测试结果对男性和女性的生育控制、男性和女性中的激素替代疗法（HRT）、或者治疗男性和女性中激素诱发的疾病如子宫内膜异位、乳腺癌或性腺机能减退提供了许多的可能性。

因此，本发明的还提供包含至少一种通式（I）的 Δ^{15}-D-高甾族化合物以及任选的药物学相容的辅剂和载体的药物组合物，以及该化合物在治疗或者制备药物制剂中的应用，例如前述临床症状的治疗。

这些药物组合物和药物可通过口腔、直肠、阴道、皮下、经皮、静脉或者肌肉内途径给药。除常规使用的载体和/或稀释剂物，它们包含至少一种通式 I 的化合物。

本发明的药物具有合适的剂量，其是根据已知的方法用常规使用的固体或液体载体或稀释剂以及相应于所希望的给药形式的常规使用的药物辅剂制得的。优选的制剂是适合于口服给药的分配剂型。此等分配剂型是例如片剂、薄膜片、包衣片、胶囊、丸剂、散剂、溶液剂或混悬剂以及其他长效剂型。

当然，也可考虑诸如注射液的非胃肠道制剂。另外，该制剂也可以是用于阴道给药的栓剂和药物。

相应的片剂例如可如下制备：使所述活性成分与已知的辅剂混合，例如惰性稀释剂，如葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮，崩解剂如玉米淀粉或藻酸，粘合剂如淀粉或明胶，润滑剂如硬脂酸镁或滑石，和/或用于实现长效作用的物质如羧基聚亚甲基、羧甲基纤维素、乙酸苯二甲酸纤维素或聚乙酸乙烯基酯。该片剂也可由多个层组成。

包衣片因此可如下制备：用片剂包衣中通常使用的试剂对类似于上述片剂制得的芯进行包衣，所述试剂例如是聚乙烯吡咯烷酮或紫胶、阿拉伯胶、滑石、氧化钛或糖。在此情况下，该包衣片壳也可由数个层组成，其中可使用上述片剂中提到的辅剂。

含有根据本发明的通式 I 化合物的溶液或混悬剂还可包含调味剂如糖精、环拉酸盐或蔗糖，以及增香剂如香草或柑桔提取物。另外，它们可包含悬浮助剂如羧甲基纤维素钠，或防腐剂如对羟基苯甲酸酯。

包含通式I化合物的胶囊例如可如下制备：使通式I的化合物与惰性载体混合，如乳糖或山梨醇，然后包胶在明胶胶囊中。

合适的栓剂可例如通过与用于此目的的载体如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物混合来制备。

具体实施方式

以下实施例用于解释本发明，而不是对其范围的限制。

实施例 1

17aβ-羟基-D-高雌-4,15-二烯-3-酮

步骤 1

3-甲氧基-17a-乙酰氧基-D-高雌-1,3,5(10),15,17-五烯

将 4.0 g 的 3-甲氧基-D-高雌-1,3,5(10),16-四烯-17a-酮溶解在 40 ml 乙酸酐和 40 ml 乙酸异丙烯基酯中。添加 2.0 g 的对甲苯磺酸后，加热 48 小时至 80℃。接着用饱和碳酸氢钠溶液中和。该物质用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤，蒸发浓缩并在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-甲氧基-17a-乙酰氧基-D-高雌-1,3,5(10),15,17-五烯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.96 (s, 3H, H-18), 2.20 (s, 3H, OAc), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.65-6.05 (m, 3H, H-15, H-16, H-17)

步骤 2

3-甲氧基-17aβ-羟基-D-高雌-1,3,5(10),15-四烯

将 6.5 g 的-甲氧基-D-高-雌-1,3,5(10),15,17-五烯-17a-基乙酸酯溶解在 150 ml 甲醇和 75 ml 的 THF 中。在－20℃下搅拌的同时，分批添加 5.0 g 的 $NaBH_4$，然后搅拌 3 小时。蒸发浓缩至 1/5，然后添加 250 ml 水。蒸馏掉剩余的有机溶剂。过滤该物质，用水洗涤，真空干燥，然后在硅胶上进行色谱纯制。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.81 (s, 3H, H-18), 3.64 (m, 1H, H-17a), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.60-5.80 (m, 2H, H-1S, H-16)

步骤 3

3-甲氧基-17aβ-羟基-D-高雌-1,3,5(10),15-三烯

将 5.0 g 的 3-甲氧基-17aβ-羟基-D-高雌-2,5(10),15-四烯溶解在 35 ml 的 THF 和 15 ml 的 1-甲氧基-2-丙醇中，然后在－70℃下滴加至由 100 ml

液氨、10 ml 的 THF 以及约 0.3 g 钠组成的溶液中。漂白后，中断添加过程，并重新添加钠。添加 2.5 g 的 Na 后，反应完成。添加 2.5 ml 异丙醇和 8 g 的固体 NH_4Cl。在轻微加热的同时，氨被蒸发。添加 250 ml 冷水后，过滤留体化合物，用水洗涤至中性并真空干燥。得到 3-甲氧基-17aβ-羟基-D-高雌-1,3,5(10),15-三烯。

步骤 4

17aβ-羟基-D-高雌-4,15-二烯-3-酮

将 4.6 g 的 3-甲氧基-17aβ-羟基-D-高雌-1,3,5(10),15-三烯溶解在 150 ml 丙酮中。在室温搅拌下，滴加 8 ml 的 5%盐酸溶液。1 小时后，添加 50 ml 的饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 150 ml 水。非常大程度地蒸馏掉丙酮。过滤该物质，用水洗涤，真空干燥，然后在硅胶上进行色谱纯制。得到 17aβ-羟基-D-高雌-4,15-二烯-3-酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.84 (s, 3H, H-18), 3.57 (m, 1H, H-17a), 5.57-5.72 (m, 2H, H-15, H-16), 5.84 (s, 1H, H-4)

实施例 2

17aβ-羟基-D-高雄-4,15-二烯-3-酮

步骤 1

3β-乙酰氧基-17a-乙酰氧基-D-高雄烷-5,15,17-三烯

将 6.0 g 的 3β-乙酰氧基-D-高雄烷-5,16-二烯-17a-酮溶解在 70 ml 乙酸酐和 70 ml 乙酸异丙烯基酯中，添加 4.0 g 的对甲苯磺酸后，加热 48 小时至 80℃。用饱和碳酸氢钠溶液中和。该物质用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤，蒸发浓缩并在硅胶上进行色谱纯制。得到 3β-乙酰氧基-17a-乙酰氧基-D-高雄烷-5,15,17-三烯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.02 (s, 3H, H-19), 2.04 (s, 3H,

OAc), 2.18 (s, 3H, OAc), 4.60 (m, 1H, H-3), 5.41 (m, 1H, H-6), 5.60-5.98 (m, 3H, H-15, H-16, H-17)

步骤 2

3β-乙酰氧基-17aβ-羟基-D-高雄烷-5,15-二烯

将 5.0 g 的 3β,17a-二乙酰氧基-D-高雄-4,15,17-三烯溶解在 200 ml 甲醇和 150 ml 的 THF 中。在－20℃下搅拌的同时，分批添加 5.0 g 的 $NaBH_4$，并搅拌 2 小时。添加 100 ml 的饱和氯化铵溶液。蒸馏掉有机溶剂。添加 250 ml 水后，过滤该物质，用水洗涤，真空干燥并在硅胶上进行色谱纯制。得到 3β-乙酰氧基-17aβ-羟基-D-高雄烷-5,15-二烯。

步骤 3

3β-乙酰氧基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚

将 4.25 g 的 3β-乙酰氧基-17aβ-羟基-D-高雄烷-5,15-二烯溶解在 75 ml 二氯甲烷中。在室温搅拌下，按顺序添加 7.5 ml 二氢吡喃和 500 mg 的吡啶甲苯磺酸盐。3 小时后，用 10% $NaHCO_3$ 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤并蒸发浓缩。得到 3β-乙酰氧基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚。

步骤 4

3β-羟基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚

将 5.2 g 的 3β-乙酰氧基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚溶解在 175 ml 甲醇和 125 ml 的 THF 中。在剧烈搅拌的同时，添加 7.5 g 的 K_2CO_3 和 2.5 ml 水。3.5 小时后，蒸发浓缩至大约 1/6。添加 250 ml 水，过滤该物质，用水洗涤并真空干燥。得到 3β-羟基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚。

步骤 5

3-酮基-D-高雄烷-4,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚

在氩气氛下将4.5 g的3β-羟基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚溶解在 125 ml 甲苯中。添加 1.6 g 的 $Al(O\text{-}iPr)_3$ 后，加热 2.5 小时至 110 ℃。室温下，分别用 250 ml 的 1 M 酒石酸钾钠溶液洗涤 2 次。含水相随后用乙酸乙酯重新萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤，并真空蒸发浓缩。得到 3-酮基-D-高雄烷-4,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚。

步骤 6

17aα-羟基-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮

将 14 g 的 3-酮基-D-高雄烷-4,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚粗产物溶解在 100 ml 丙酮中。室温下，滴加 10 ml 的 10%盐酸溶液。2 小时后，添加 50 ml 碳酸氢钠溶液。蒸发反应混合物至大约 1/3。添加 150 ml 水，过滤沉淀物质，用水洗涤，真空干燥，然后在硅胶上进行色谱纯制。得到 17aβ-羟基-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.82 (s, 3H, H-18), 1.20 (s, 3H, H-19), 3.54 (m, 1H, H-17a), 5.55-5.67 (m, 2H, H-15, H16), 5.74 (s, 1H, H-4)

实施例 3

17aβ-羟基-4-氯-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮

步骤 1

17aβ-羟基-4ξ, 5ξ-环氧基-D-高雄-15-烯-3-酮

将 2.0 g 的 17aβ-羟基-D-高雄-4,15-二烯-3-酮溶解在 80 ml 甲醇中并在 0℃下与 20 ml 过氧化氢溶液 (35%)混合。在搅拌下添加 4 ml 的 10% 氢氧化钠溶液，然后搅拌 3 小时。蒸发浓缩反应溶液至 50 ml，然后与 50 ml 二氯甲烷和 25 ml 水混合，然后分离有机相。用半浓缩硫代硫酸盐

溶液洗涤，干燥并蒸发至干。所得的残留物由 4α,5α-或 4β,5β-环氧化物的混合物组成，并且未进一步纯制即用于下一步中。

步骤 2

17aβ-羟基-4-氯-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮

将 1.93 g 的环氧化物混合物 (步骤 1)溶解在 300 ml 丙酮中，然后在 0℃下与 17 ml 的浓盐酸混合。2 小时后，用苏打溶液中和，并蒸发掉丙酮。残留物用二氯甲烷萃取。有机萃取物进行干燥和蒸发浓缩。由乙酸乙酯中结晶后，得到 17aβ-羟基-4-氯-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮。

^{1}H-NMR ($COCL_3$): 0.82 (s, 3H, H-18), 1.25 (s, 3H, H-19), 3.57 (m, 1H, H-17a), 5.64 (m, 2H, H-15, H-16)

实施例 4

17aβ-羟基-7α-甲基-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮

步骤 1

17aβ-羟基-D-高雄烷-4,6,15-三烯-3-酮

在 80 ml 叔丁醇中使 2.5 g 的 17aβ-羟基-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮与 2.5 g 的氯醌一起回流 30 分钟。冷却并蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱纯制。

步骤 2

17aβ-羟基-7α-甲基-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮

将 100 ml 的 THF 添加至甲基碘化镁溶液（由 1.75 g 的镁和 5 ml 的碘甲烷在 25 ml 二乙基醚中制得）中，冷却至－5℃，然后添加 0.35 g 氯化亚铜(I)。冷却至－20℃，然后滴加 1.3 g 的 17aβ-羟基-D-高雄烷-4,6,15-三烯-3-酮在 20 ml 的 THF 中的溶液。小时后，将其倾倒至冰水/ 2N 硫酸中，并用 30 ml 二氯甲烷萃取 3 次。干燥有机萃取物并蒸发浓缩。残留

物在硅胶上进行色谱纯制。为进一步纯制，由乙酸乙酯中重结晶。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.77 (d, J=7 Hz, 3H, H-7Me), 0.83 (s, 3H, H-18), 1.20 (s, 3H, H-19), 3.57 (m, 1H, H-17a), 5.63 (m, 2H, H-15, H-16), 5.74 (s, 1H, H-4)

实施例 5

17aβ-羟基-4-氯-D-高雌-4,15-二烯-3-酮

步骤 1

17aβ-羟基-4ξ,5ξ-环氧基-D-高雌-15-烯-3-酮

类似于 17aβ-羟基-4ξ,5ξ-环氧基-D-高雄-15-烯-3-酮进行制备。所得的残留物由 4α,5α-或 4β,5β-环氧化物的混合物组成，并且未进一步纯制即用于下一步中。

步骤 2

17aβ-羟基-4-氯-D-高雌-4,15-二烯-3-酮

类似于 17β-羟基-17α-三氟甲基-4-氯-雄-4-烯-3-酮，由 17aβ-羟基-4-氯-D-高雄烷-4,15-二烯-3-酮进行制备。

^{1}H-NMR($CDCl_3$): 0.84 (s, 3H, H-18), 3.57 (m, 1H, H-17a), 5.58-5.70 (m, 2H, H-15, H-16)

实施例 6

17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮

步骤 1

3β-17a-二乙酰氧基-D-高-5α-雄烷-15,17-二烯

将 14.5 g 的 3β-乙酰氧基-D-高雄烷-5,16-二烯-17a-酮溶解在 200 ml 乙酸酐和 200 ml 乙酸异丙烯基酯中。添加 5.0 g 的对甲苯磺酸后，回流 16 小时。该物质用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，并在

硫酸镁上干燥，过滤，蒸发浓缩，然后在硅胶上进行色谱纯制。得到3β-乙酰氧基-17a-乙酰氧基-D-高-5a-雄烷-15,17-二烯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.82 (s, 3H, H-18), 0.92 (s, 3H, H-19), 2.02 (s, 3H, Oac), 2.17 (s, 3H, =Ac), 4.68 (m, 1H, H-3), 5.60-5.92 (m, 3H, H-15, H-16, H-17)

步骤2

3β-乙酰氧基-17aβ-羟基-D-高-5α-雄烷-15-烯

将8.5 g的3β,17a-二乙酰氧基-D-高-5α-雄烷-15,17-二烯溶解在360 ml甲醇和270 ml的THF中。在－20℃下搅拌的同时，分批添加6.75 g的$NaBH_4$，并在0℃下搅拌2小时。添加200 ml饱和NH_4Cl溶液，并在0℃下搅拌2小时。添加200 ml饱和NH_4Cl溶液。蒸馏掉有机溶剂。添加100 ml水后，过滤该物质，用水洗涤，真空干燥，然后在硅胶上进行色谱纯制。得到3β-乙酰氧基-17αβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.76 (s, 3H, H-18), 0.83 (s, 3H, H-19), 2.02 (s, 3H, OAc), 3.53 (m, 1H, 17 a-H), 4.69 (m, 1H, H-3), 5.60-5.65 (m, 2H, H-15, H-16)

步骤3

3β-乙酰氧基-D-高-5α-雄-15-烯-17aβ-四氢吡喃基醚

将7.60 g的3β-乙酰氧基-17-ab-羟基-D-高-5a-雄-15-烯溶解在135 ml二氯甲烷中。在室温搅拌下，按顺序添加13.5 ml二氢吡喃和900 mg吡啶甲苯磺酸盐。3小时后，用10% $NaHCO_3$溶液以及饱和NaCl溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤并蒸发浓缩。得到3β-乙酰氧基-D-高雄烷-5,15-二烯-17aβ-四氢吡喃基醚。

步骤 4

3β-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-17aβ-四氢吡喃基醚

将 12.0 g 的 3β-乙酰氧基-D-高-5α-雄-15-烯-17aβ-四氢吡喃基醚溶解在 150 ml 甲醇和 100 ml 的 THF 中。剧烈搅拌下，添加 15 g 的 K_2CO_3 和 5 ml 水。3.5 小时后，蒸发浓缩至大约 1/6，用水洗涤并真空干燥。得到 3β-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-17aβ-四氢吡喃基醚。

步骤 5

3-酮基-D-高-5α-雄-15-烯-17aβ-四氢吡喃基醚

在氩气氛下将 9.2 g 的 3β-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-17-aβ-四氢吡喃基醚溶解在 200 ml 甲苯中。添加 3.0 g 的 $Al(O\text{-}iPr)_3$ 后，加热 1.5 小时至 110 ℃。室温下，分别用 250 ml 的 1 M 酒石酸钾钠溶液洗涤 2 次。含水相水合用乙酸乙酯重新萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤并真空蒸发浓缩。得到 3-酮基-D-高-5α-雄-15-烯-17aβ-四氢吡喃基醚。

步骤 6

17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮

将 15.7 g 的 3-酮基-D-高-5α-雄-15-烯-17-aβ-四氢吡喃基醚粗产物溶解在 100 ml 丙酮中。室温下，滴加 10 ml 的 10% 盐酸。2 小时后，添加 50 ml 的饱和 $NaHCO_3$ 溶液。蒸发浓缩反应混合物至大约 1/3。添加 150 ml 水，并过滤出沉淀的物质，用水洗涤，真空干燥并在硅胶上进行色谱纯制。得到 17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.76 (s, 3H, H-18), 1.02 (s, 3H, H-19), 3.53 (m, 1H, H-17a), 5.57-5.65 (m, 2H, H-15, H16)

实施例 7

2-羟基亚甲基-17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮

在保护气体下将 2.1 g 的 17aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮引入 80 ml 甲苯中，添加 2.1 g 的 NaOH 和 4.0 ml 甲酸乙酯。1 小时后，滴加 2 ml 甲醇。添加 50 ml 水，然后用 5N HCl 进行酸化。用乙酸乙酯萃取。有机相用 $NaHCO_3$ 溶液洗涤，在硫酸镁上干燥，过滤并蒸发浓缩。在硅胶上进行色谱纯制。得到 2-羟基亚甲基-17-aβ-羟基-D-高-5α-雄-15-烯-3-酮。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 0.78 (s, 3H, H-18), 0.79 (s, 3H, H-19), 3.55 (m, 1H, H-17a), 5.55-5.67 (m, 2H, H-15, H16), 8.64 (s, 1H, =CH(OH)), 14.37 (s, 1H, =CH(OH))