[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[7]
C07J 41/00
C07J 21/00
C07J 5/00

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94100614.X

[45]授权公告日 2000 年 10 月 11 日

[11]授权公告号 CN 1057304C

[22]申请日 1994.1.13 [24]颁证日 2000.7.14
[21]申请号 94100614.X
[30]优先权
[32]1993.1.14 [33]FR [31]9300290
[73]专利权人 鲁索－艾克勒夫公司
地址 法国巴黎
[72]发明人 J·布恩迪亚 R·肖文 M·韦瓦特
[56]参考文献
US4600538 1986.7.15 C07J41/00
审查员 贾书瑾

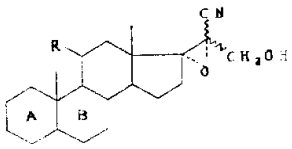
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 孟八一 罗才希

权利要求书 5 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 17,20－环氧孕甾烷衍生物及其制法和用于制备可的松衍生物及其中间体

[57]摘要

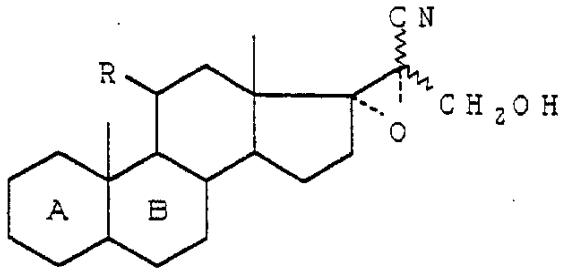
本发明公开了新的式(Ⅰ)17,20－环氧孕甾烷衍生物,它们的制备,它 们在制备可的松衍生物中的应用及其中间体,其中 R、环 A 和 B 的定义如说明 书中所述。



ISSN1008-4274

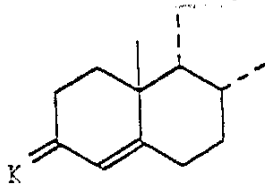
权 利 要 求 书

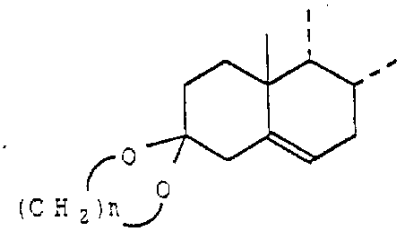
1.式(I)化合物:



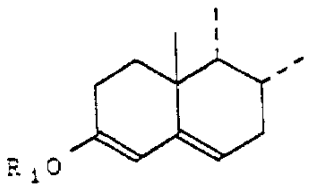
(I)

其中R表示氧代基或β-羟基而环A和B表示下列残基:

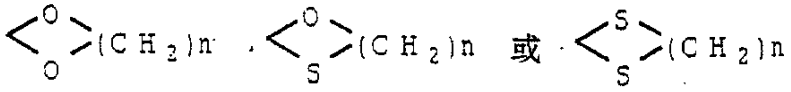




或

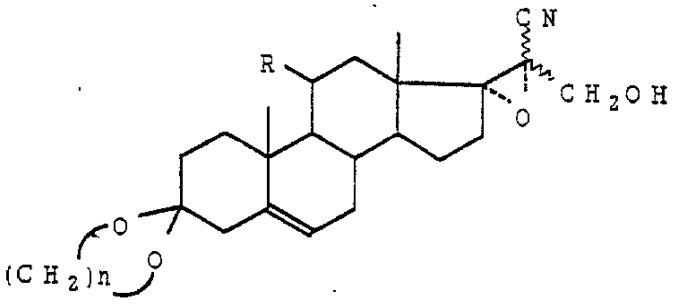


其中K表示氧代基或下式氧代基的保护基:



n为2或3而R_1表示醚或酯残基，而波状线表示异构体混合物。

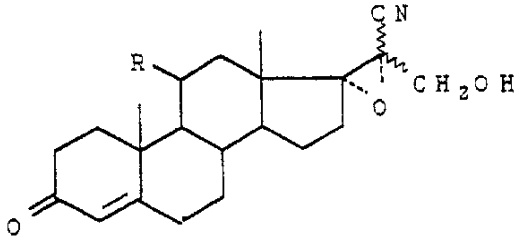
2.根据权利要求 1 的化合物，其结构如式(I_1):



(I'_1)

其中 R 的意义如权利要求 1 所定义， n 为 2 。

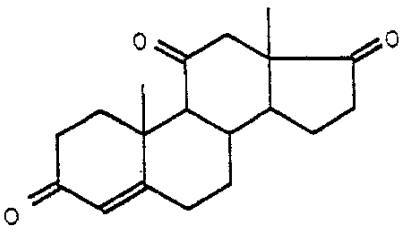
3.根据权利要求 1 的化合物，其结构如式(I_2):



(I_2)

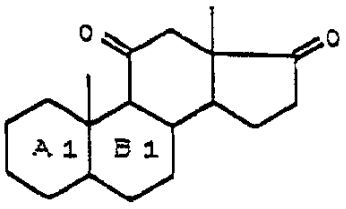
其中 R 的意义如权利要求 1 所定义。

4.如权利要求 1 中所定义的式(I)化合物的制备方法，其特征在于保护式(II)化合物的 3-位酮官能团:



(II)

以得到式(III)化合物:

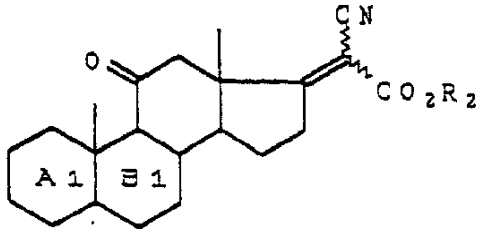


(III)

其中 A_1 和 B_1 具有与权利要求 1 中的 A 和 B 相同的意义，除带有氧代基的 A 和 B 以外，将其用式(IV)氰基乙酸烷基酯处理，

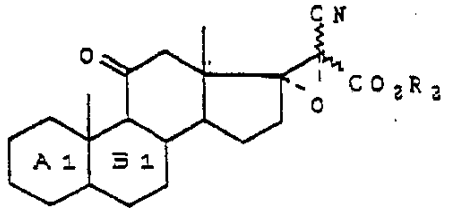
$$N{\equiv}C\text{-}CH_2\text{-}CO_2R_2 \qquad (IV)$$

其中 R_2 表示含 1-6 个碳原子的烷基，以得到式(V)化合物：



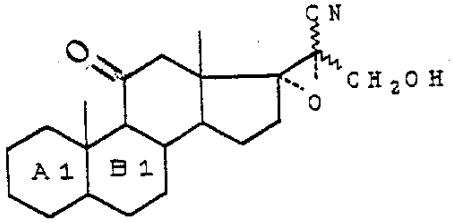
(V)

其中 R_2、A_1 和 B_1 如前所定义，波状线如权利要求 1 所定义，将其用环氧化剂处理以得到式(VI)化合物：



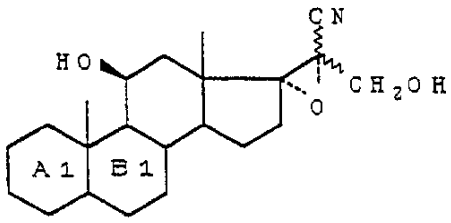
(VI)

将其中的酯官能团还原以得到式(I_{1a})化合物：



(I_{1a})

如果需要，将其中 11-位酮官能团还原以得到式(I_{1b})化合物：



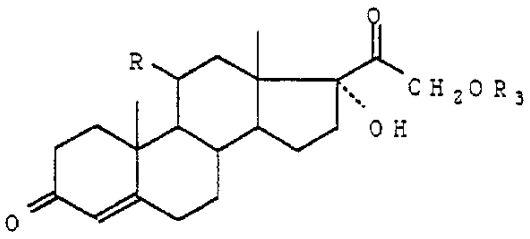
(I_{1b})

如果需要，将式(I_{1a})和(I_{1b})化合物3-位酮官能团脱保护以得到如权利要求3所定义的式(I_2)化合物。

5.根据权利要求4的方法，其特征在于：

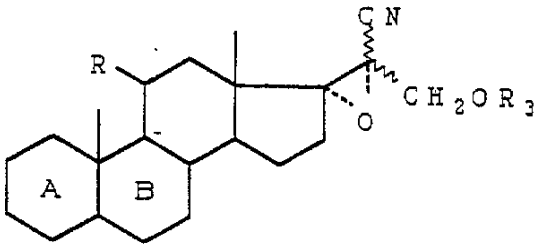
- 3-位酮官能团被保护成亚乙基酮缩醇的形式；
- 环氧化剂为过氧化氢且反应是在碱性介质中进行的；
- 酯官能团和酮官能团的还原剂为碱金属硼氢化物。

6.权利要求1中所定义的式(I)化合物在制备式(A)化合物中的应用：



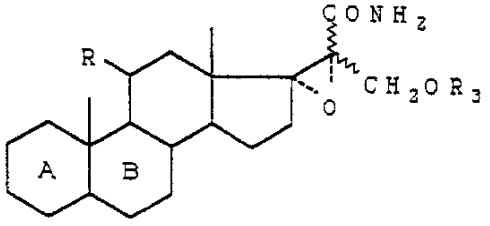
(A)

其中R如权利要求1所定义，R_3表示羟基的保护基，其特征在于将式(I)化合物的21-位羟基官能团进行保护以得到式(VII)化合物：



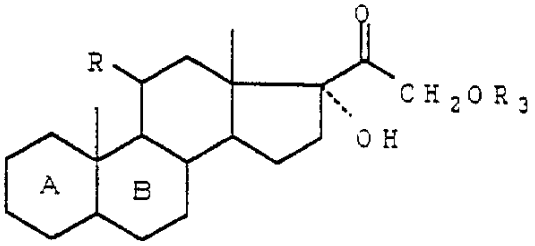
(VII)

其中R、A和B的意义如权利要求1所定义，R_3如上所定义，将其中的腈官能团水解以得到式(VIII)化合物：



(VIII)

将其进行霍夫曼降解反应以得到式(IX)化合物:



(IX)

如果需要，可将其3-位酮官能团脱保护以得到所需的式(A)化合物。

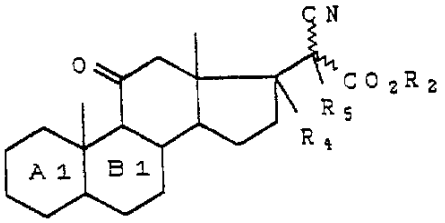
7.根据权利要求6的应用，其特征在于进行降解反应期间不必分离出式(VIII)酰胺。

8.根据权利要求6或7的应用，其特征在于羟基的保护基为醚残基。

9.按照权利要求8的应用，其特征在于所述醚残基含有1-6个碳原子的烷基。

10.根据权利要求6或7的应用，其特征在于腈官能团的水解反应是在极性溶剂中通过含水无机碱的作用进行的。

11.下式化合物:



其中A_1、B_1、R_2和波状线如权利要求4中所定义，而R_4和R_5一起形成一个α-位氧桥。

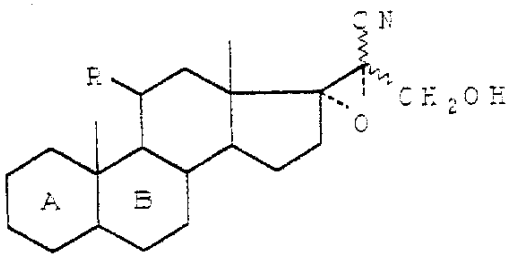
说　　明　　书

17, 20-环氧孕甾烷衍生物及其制法和用于制备可的松衍生物及其中间体

本发明的目的涉及新的 17, 20-环氧孕甾烷衍生物，它们的制备，它们在制备可的松衍生物中的应用及其中间体。

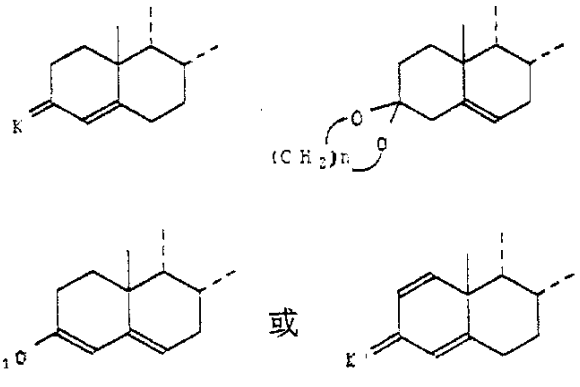
USP 2, 813, 860 描述了活性的 17, 20-环氧-20-氰基-3, 20-二醇甾族化合物的合成，所用方法是一种与本申请方法不同的方法，不同之处在于上述对比文献的方法以17α-卤代-20-酮基甾族化合物为起始原料。其中没有提供环氧官能团的构型。

因而，本发明的一个目的是涉及式(I)化合物:

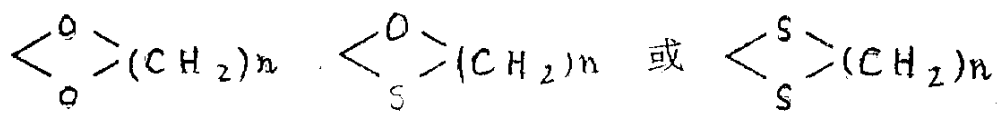


(I)

其中 R 表示氧代基或β-羟基而环 A 和 B 表示下列残基:



其中K表示氧代基或下式氧代基的保护基：



n为2或3而R_1表示醚或酯残基，K′表示氧代基或肟、腙或缩氨基脲类保护基而波状线表示异构体混合物。

当R_1表示醚残基时，其可以是本领域技术人员已知的用于保护此结构式中3-位的任何残基，特别是含1-6个碳原子的烷基、含3-8个碳原子的烷氧基-烷氧基烷基、含6-10个碳原子的芳基或含7-12个碳原子的芳烷基。

当R_1表示烷基时，其可以是例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基。

当R_1表示烷氧基烷氧基烷基时，其可以是例如甲氧基乙氧基甲基。

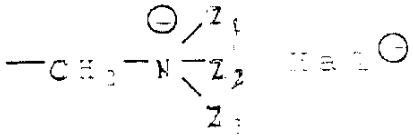
当R_1表示芳烷基时，其可以是例如苄基或苯乙基。

当R_1表示芳基时，其可以是例如苯基或取代的苯基，特别是被一个或多个烷基取代的苯基。

当R_1表示醚残基时，其也可以是甲硅烷基化的基团，例如三烷基甲硅烷基如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基或者也可以是例如三芳基甲硅烷基如三苯基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基如二苯基叔丁基甲硅烷基。

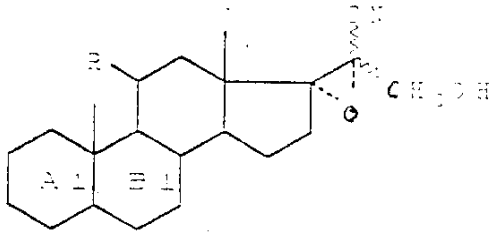
当R_1表示酯残基时，其可以是本领域技术人员已知的可保护此结构式中3-位的任何残基，特别是$-COR_1$残基，R_1为如上所定义的烷基，芳基或芳烷基。

当K¹表示肟或缩氨基脲类保护基时，其可以是例如式=N-OX残基，其中X表示氢原子、含1-6个碳原子的烷基优选甲基、含1-10个碳原子的酰基优选乙酰基或苯甲酰基或含6-12个碳原子的芳基，或者式=N-NH-CO-Y残基，其中Y表示氨基或下式基团



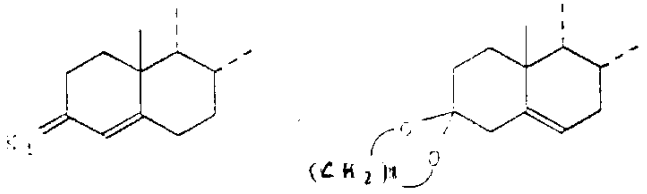
Z_1、Z_2和Z_3表示含1-6个碳原子的烷基或者与氮原子一起形成一个吡啶基而Hal表示卤原子，优选氯或溴原子。

具体地是本发明的一个目的是涉及相应于式(I_1)的如上所定义的化合物：

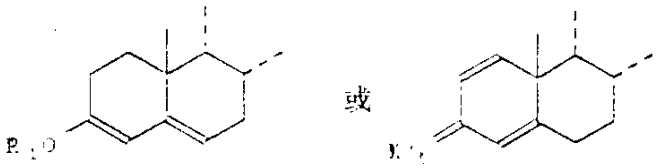


(I_1)

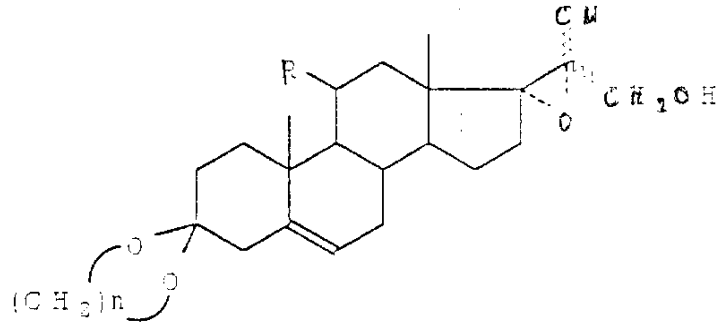
其中R的意义如上所定义而环A_1和B_1表示下列残基：



或



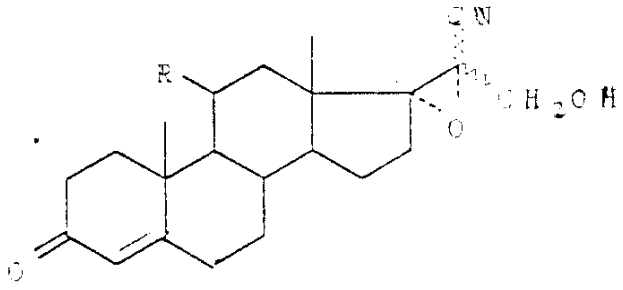
其中n和R_1的意义如上所定义而K_1和K'_1表示如上所定义的氧代基团的保护基并且更具体地是涉及相应于式(I'_1)的化合物：



(I'_1)

其中R和n如上所定义。

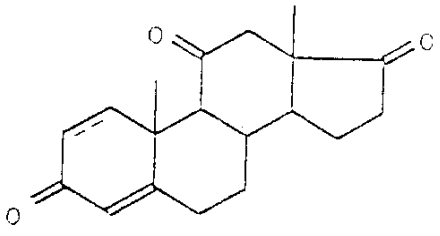
本发明的一个具体的目的还涉及相应于式(I_2)的如上所定义的化合物：



(I_2)

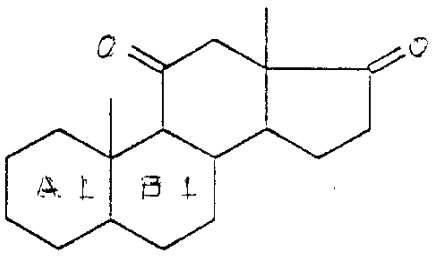
其中R的意义如上所定义。

本发明的一个目的还涉及如上所定义的式(I)化合物的制备方法，其特征在于保护式(II)化合物的3-位酮官能团，



(II)

其中虚线表示任意的另一个碳-碳键，以得到式(III)化合物：

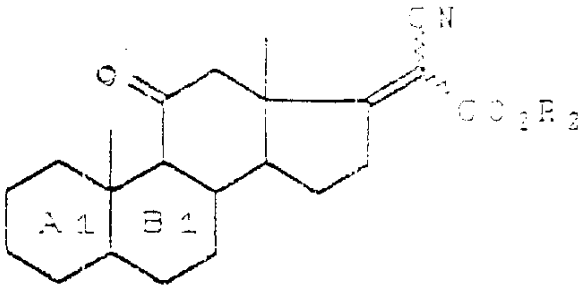


(III)

其中A_1和B_1如上所定义，将其用式(IV)氰基乙酸烷基酯处理：

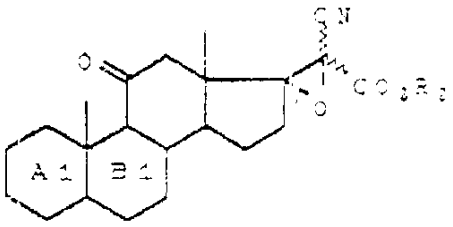
$$N\equiv C-CH_2-CO_2R_2 \qquad (IV)$$

其中R_2表示含1-6个碳原子的烷基，以得到式(V)化合物：



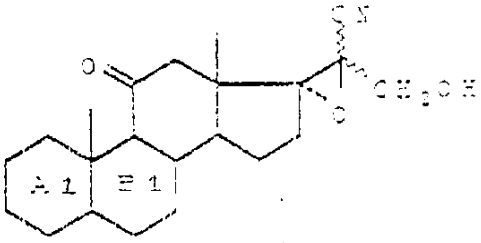
(V)

其中R_2、A_1、B_1和波状线如上所定义，将其用环氧化剂处理以得到式(VI)化合物：



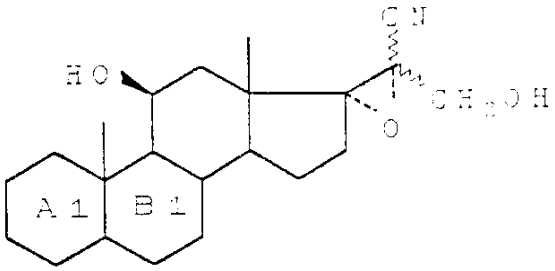
(VI)

将其中的酯官能团还原以得到式(I_{1e})化合物：



(I_{1a})

如果需要，将其中11-位酮官能团还原以得到式(I_{1b})化合物：



(I_{1b})

如果需要，将式(I_{1a})和(I_{1b})化合物3-位酮官能团脱保护以得到如上所定义的式(I_2)化合物。

3-位酮官能团的保护反应是按照本领域技术人员已知的方法进行的。在酸性介质中，例如在催化量的浓盐酸或氢溴酸、对甲苯磺酸存在下，或者也可以在路易斯酸如氯化锌、四氯化钛或三氟化硼优选以醚合物形式存在下，特别可以使用式$HO-(CH_2)_n-OH$, $HS-(CH_2)_n-SH$或$HO-(CH_2)_n-SH$的二醇，二硫醇或混合的硫醇。在酸例如上述酸之一存在下也可使用甲基乙基二氧戊环。

在可形成中间体烯醇化物的碱例如氢化物、醇化物或碱金属氢氧化物存在下，也可使用烷基卤，烷氧基烷氧基烷基卤，芳烷基卤或芳基卤。

在上述碱性介质中也可使用三烷基甲硅烷基卤、三芳基甲硅烷

基卤或二芳基烷基甲硅烷基卤。

在碱存在下操作时，也可以使用适宜的酰氯，所述碱可以是含氮的碱，例如三乙胺、吡啶、二甲基氨基吡啶、或者是无机碱，特别是氢化物、醇化物或碱金属氢氧化物。

也可以使用适宜的羟胺(任选以盐酸盐或其它盐的形式存在)，或者氨基脲或适宜的衍生物(也是以盐酸盐或其它盐的形式存在)。

氰基乙酸烷基酯的反应优选在无水介质中在伯胺例如已胺或者较低当量的弱酸催化剂例如路易斯酸,酸性树脂、苯甲酸或对甲苯磺酸存在下进行。

反应可在有机溶剂中进行，此有机溶剂如芳族溶剂(例如苯、甲苯或二甲苯)或者环已烷。

环氧化剂为对腈基不起作用的环氧化剂。其优选是可单独使用或在过渡金属如钛、钨或钼，例如以水合盐的形式存在下使用的过氧化氢。

此反应优选在碱性介质中，特别是在碳酸盐、碳酸氢盐或者碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物存在下，于溶剂中进行，上述溶剂可以是链烷醇，优选是与共溶剂特别是卤代溶剂的混合物。

在中性pH或接近中性条件下，也可以使用碱金属次氯酸盐。

此α，β-烯腈的环氧化反应具有新颖的并且意料不到的特点，在保留腈的范围内，则上述特点是不明显的。

酯官能团的还原反应可通过碱金属硼氢化物的作用通过在醇中反应进行，例如于乙醇中用硼氢化钠或硼氢化锂进行。另外也可使用氢化物，例如氢化锂铝、二乙基氢化铝钠、二异丁基氢化铝或者二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠。反应是在例如甲苯或四氢呋喃中

进行的。

在上述溶剂条件下，利用上述任一种试剂可进行酮官能团的还原反应。

应当注意地是，上述两种还原反应通常以相反的顺序进行，21-位酯的还原反应在11-位酮的还原反应之前进行。这也是本方法中意料不到的一点。

显然，此两种还原反应在一次操作中完成，而无需分离出中间体11-氧代化合物并没有超出本发明的范围。此类实例将于试验部分得以说明。

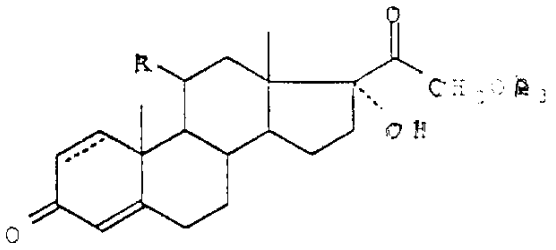
3-位酮官能团任意的脱保护反应可通过用适宜于各种保护基性质的方法进行。对于酮缩醇可以在水或水-链烷醇混合物存在下使用酸性试剂，其可以是例如无机或有机酸如下列一种酸：盐酸、氢溴酸、硫酸、高氯酸、硝酸，对甲苯磺酸、乙酸、甲酸、草酸或酸的混合物，或者也可以是酸性树脂例如磺酸型树脂。对于酮缩硫醇或混合的酮缩醇，3-氧代官能团的脱保护反应是在碱例如碱金属碳酸氢盐的存在下通过碘作用来进行的，或者在氧化剂特别是过氧化氢存在下通过催化量的碘作用来进行的，也可以通过碘甲烷、二羟乙酸或者金属盐如汞或镉盐作用来进行。反应通常可在溶剂中例如低级链烷醇如甲醇或乙醇中进行，与卤代溶剂如二氯甲烷的混合是在水存在下进行的。对于混合的酮缩醇，脱保护反应也可以在乙酸/乙酸钾缓冲液存在下于约100℃下通过例如汞盐如氯化汞进行，也可在上述相同条件下通过阮内镍进行或者通过热盐酸-乙酸混合物进行。

在R_1表示醚或酯残基时，也可以用酸处理，特别是在上面对酮缩醇所述的条件下进行。对于以肟或缩氨基脲形式被保护的酮官能

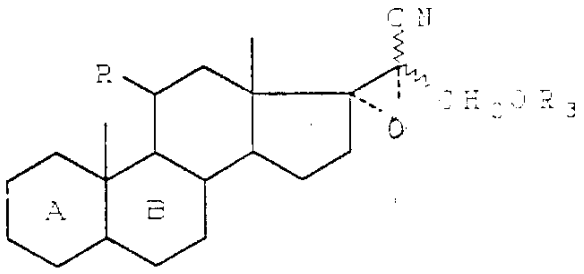
团的脱保护反应同样可如上所述进行。

本发明的一个目的还涉及如上述所定义的式(I)化合物在制备式(A)化合物中的应用：

(A)

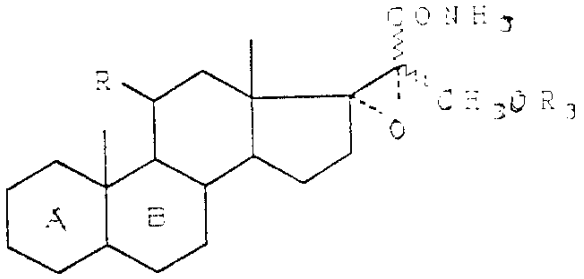


其中R如上述所定义，R_3表示羟基的保护基而虚线表示任意的另一个碳-碳键，其特征在于将式(I)化合物的21-位羟基官能团进行保护以得到式(VII)化合物：



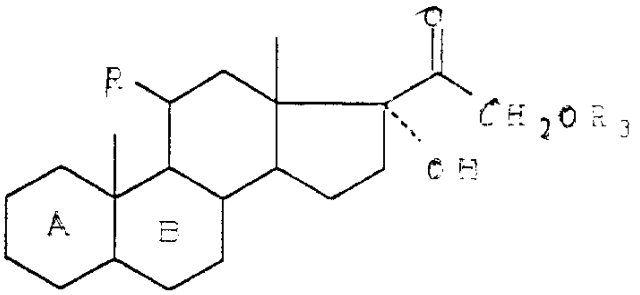
(VII)

其中R、R_3、A和B的意义如上所定义，将其中的腈官能团水解以得到式(VIII)化合物：



(VIII)

将其进行霍夫曼降解反应以得到式(IX)化合物：



(IX)

如果需要，可将其3-位酮官能团脱保护以得到所需的式(A)化合物。

羟基保护基意指在反应条件下并且特别是霍夫曼降解反应条件下稳定的基团，也就是说一般为醚残基而特别是含1-6个碳原子的烷基，特别是甲基、乙基、丙基。

这些醚特别是在碱性试剂存在下通过相应的卤化物作用来制备的，例如在强碱如氢化物、酰胺或碱金属醇化物存在下，通过适宜的碘化物或溴化物作用来制备。反应是在溶剂中进行的,特别是在醚如四氢呋喃或二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜中进行。

腈官能团的水解反应是通过含水无机碱作用，特别是通过碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂的作用进行的。反应是在优选极性有机溶剂如四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈存在下进行。

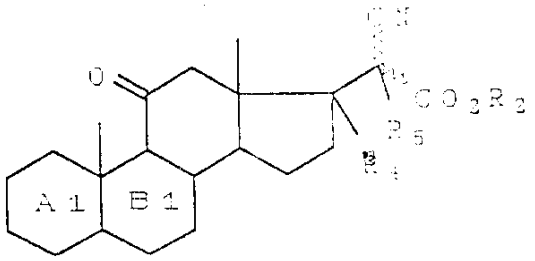
酰胺的降解反应是通过碱金属或碱土金属次卤酸盐，特别是次氯酸钠或次溴酸钠的作用进行的，如果适宜的话就地生成。反应是于溶剂中优选于上述一种溶剂中并在水存在下进行。

本发明涉及如上所定义的应用，其特征在于进行降解反应其间不必分离式(VIII)酰胺。

酮官能团任意的脱保护反应可在上述条件下进行。

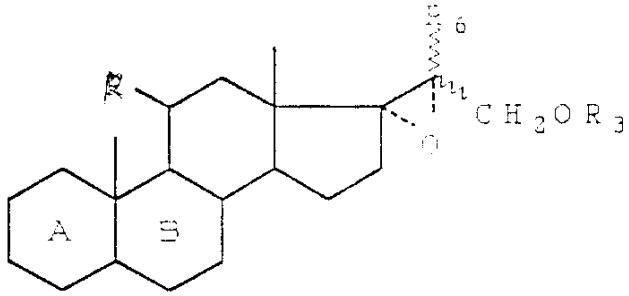
最后，本发明的一个目的是涉及作为新的工业产品的下列化合物：

—下式化合物：



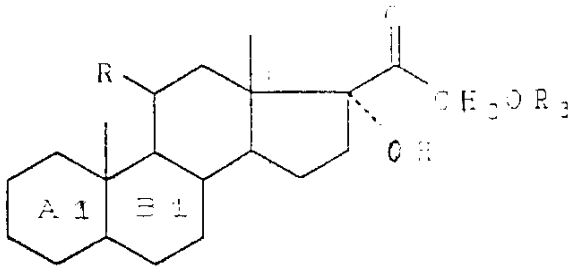
其中A_1、B_1、R_2和波状线如上所定义，而R_4和R_5一起形成一个碳-碳键或者形成一个α-位氧桥；

—下式化合物：



其中A、B、R和波状线如上所定义，R_3如上所定义而R_6表示氰基或氨基甲酰基；

—以及下式化合物：



其中A_1、B_1和R如上所定义而R_3如上所定义。

或者作为合成中间体，或者作为生物活性化合物的式(A)化合物通常是已知化合物，例如参见专利US2，648，688或参见参考文献J.Org,Chem.26,4153-5(1961)和26，5046—52(1961)。

式(II)化合物被描述于例如专利US2,844,600。

下列实施例说明了本发明，但并不限制本发明。

实施例1：17,20-环氧-20-氰基-21-羟基-孕甾-5-烯-3,11-二酮环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

步骤A：雄甾-5-烯-3,11,17-三酮　环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

于惰性气体气氛下将10g肾上腺雄甾酮与150cm^3甲基乙基二氧戊环一起混合，将混合物回流30分钟，加入0.033g对甲苯磺酸并继续回流6小时30分钟。将反应混合物冷却至50℃,加入0.5cm^3三乙胺,随后减压浓缩至干。所得产物于乙醇中重结晶，分离并用冷乙醇洗，然后用乙醇-水混合物洗涤并干燥。得到6.35g所需产物。

M.P.=196-198℃

IR谱($CHCl_3$)

吸收峰于1740cm^{-1}(17 C=O)和1706cm^{-1}(11=O).

NMR谱($CDCl_3$,250MHz,ppm)　0.86：18-CH_3；3.95：酮缩醇的CH_2；5.38:6-位H。

步骤B：20-氰基-3,3-(1,2-乙二基二氧基)-11-氧代-孕甾-5,17(20)-二烯-21-羧酸乙酯

将6.25g步骤A所得产物、100cm^3二甲苯、6.2cm^3氰基乙酸乙酯、3.1cm^3己胺和0.31g苯甲酸一起混合。

将混合物回流24小时同时除去反应过程中生成的水，然后冷却

至15℃，加入5cm³ 10%碳酸氢钠水溶液。搅拌1小时，随后滤析，有机相用水洗涤并减压浓缩。将所得结晶产物于乙酸乙酯中重结晶。结晶用已烷洗涤并干燥后，得到3.42g所需产物。母液于硅胶上进行色谱法纯化，用环已烷-甲苯-乙酸乙酯混合物(2/2/1)洗脱，得到另外2.75g所需产物。

IR谱 ($CHCl_3$)

吸收峰于2226cm⁻¹(C≡N)，1725-1707cm⁻¹(C=O及共轭酯)，1611cm⁻¹(C=C)。

NMR谱 ($CDCl_3$, 300MHz, ppm)

1.01: CH_3(18-位); 1.23: CH_3(19-位); 1.34(t): 酯的CH_3; 3.94: 酮缩醇的CH_2, 4.27(q): 酯的CH_2; 5.36: 6-位H。

步骤C: 20-氰基-3,3-(1,2-乙二基二氧基)-11-氧代-17,20-环氧-孕甾-5-烯-21-羧酸乙酯

于惰性气体气氛下将0.255g步骤B所得产物、1cm³ 二氯甲烷和4cm³乙醇一起混合。于20℃下向此溶液中加入0.2cm³ 50%过氧化氢。然后加入饱和碳酸氢钾的50%乙醇溶液直至pH9，在维持恒定pH值情况下将混合物搅拌3小时30分钟。加入0.5cm³ 10%乙酸，随后于约25℃减压浓缩至干。将残余物溶于水和二氯甲烷的混合物中，滤析并将有机相浓缩至干。残余物于硅胶上进行色谱法纯化，用二氯甲烷-乙酸乙酯混合物(95-5)洗脱，得到0.236g所需产物。

IR谱 ($CHCl_3$)

吸收峰于1764cm⁻¹和1740cm⁻¹: 羰基; 1707cm⁻¹: 11-酮基; 2243-2235cm⁻¹: 非共轭C≡N; 1672cm⁻¹: C=C。

NMR谱($CDCl_3$, 300MHz, ppm)

1.05(s)(3H)：18-CH_3；1.22(s)(3H)：19-CH_3；3.95(m)(4H)：酮缩醇；5.30(m)(1H)：6-位H；1.37(3H)；；4.35(2H)：-CH_2-CH_3-。

步骤D：17,20-环氧-20-氰基-21-羟基-孕甾-5-烯-3,11-二酮环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

于惰性气体气氛下将4.36g如步骤C所述制得的产物、44cm^3甲苯和44cm^3乙醇一起混合。向此溶液中加入0.195g硼氢化钠。于20℃下保持搅拌2小时，然后冷却至0℃，加入0.097g硼氢化钠并于0℃继续搅拌2小时。然后加入5cm^3 20%氯化铵，于10℃搅拌30分钟，随后浓缩至一半体积。加入50cm^3水和50cm^3乙酸乙酯，将混合物搅拌，然后滗析。干燥有机相并浓缩至干。残余物于硅胶上进行色谱法纯化，用二氯甲烷-乙酸乙酯混合物(8-2)洗脱，得到3.17g所需产物。

IR谱 ($CHCl_3$)

吸收峰于3605cm^{-1} (-OH)，2242cm^{-1} (-C≡N)，1705cm^{-1}(C=O)，1670cm^{-1}(C=C)。

NMR谱($CDCl_3$，200MHz，ppm)

1.01：18-位CH_3；1.22：19-位CH_3；3.81：21-位CH_3；3.95：酮缩醇的CH_2；5.35：6-位H。

实施例2：11β,21-二羟基-17,20-环氧-20-氰基-孕甾-5-烯-3-酮 环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

于惰性气体气氛下，将5.9g实施例1步骤C所得产物、120cm^3乙醇和1.2g硼氢化钠一起混合，然后于环境温度下保持搅拌45分钟。将混合物热至45℃，于1小时30分钟后再加入0.6g硼氢化钠，然后再搅拌3小时。4小时30分钟后，将混合物冷至0-5℃，慢慢加入200cm^3饱和氯化铵溶液，同时保持反应温度低于15℃。搅拌后，加

入水一乙酸乙酯混合物，随后滤析，将有机相干燥并浓缩至干。残余产物经硅胶色谱法纯化，用环已烷-乙酸乙酯混合物(1-1)洗脱，得到3g所需产物。

IR谱 ($CHCl_3$)

吸收峰于3614cm^{-1}(OH)，2240cm^{-1}(-C≡N)，不存在C=O。

NMR谱 ($CDCl_3$，200MHz，ppm)

1.28(s)：18-位CH_3；1.32(s)：19-位CH_3；3.76和3.87(d-J=12)：21-位CH_2；3.95：酮缩醇的CH_2；4.5：11-位H；5.25：6-位H。

实施例3：17α-羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,11,20-三酮

步骤A：17,20-环氧-20-氰基-21-甲氧基-孕甾-5-烯-3,11-二酮环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

于惰性气体气氛下将20cm^3无水四氢呋喃和0.668g于油中的50%氢化钠一起混合。于20-22℃搅拌下5分钟内加入4.21g实施例1所得产物的30cm^3四氢呋喃溶液。于20/22℃搅拌40分钟，然后加入3cm^3碘甲烷并继续搅拌1小时。将所得溶液倾入50cm^3 20%氯化铵水溶液和50g冰的混合物中，用乙酸乙酯萃取，将有机相干燥并浓缩至干，得到4.61g粗产物，将其通过于异丙基醚-乙酸乙酯混合物中制成糊状物纯化。干燥后得到4.03g所需产物。M.P.=约256℃。

IR谱 ($CHCl_3$)

吸收峰于2248cm^{-1}(-C≡N)，1706cm^{-1}(C=O)，1670-1637cm^{-1}(C=C)，不存在OH

NMR谱 ($CDCl_3$，300MHz，ppm)

1.00(s)：18-位CH_3；1.22(s)：19-位CH_3；3.47(s)：O-CH_3；

3.57：21-位-CH_2；3.95：酮缩醇的CH_2；5.35：6-位H。

步骤B：17,20-环氧-20-氨基甲酰基-21-甲氧基-孕甾-5-烯-3,11-二酮　环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

将0.36g步骤A所得产物和0.049g氢氧化锂溶于7.5cm^3二噁烷和2.5cm^3水中。将溶液回流2小时。将其冷却至环境温度，然后用0.2N盐酸稀释。用二氯甲烷萃取，将有机相干燥并浓缩至干，得到0.378g所需产物，将其直接用于下列步骤。

NMR谱 ($CDCl_3$，200MHz，ppm)

0.88(s)：18-位CH_3；1.17(s)：19-位CH_3；3.24(1H,d,J=11Hz)和4.18(1H,d,J=11Hz)：21-位CH_2；3.39(3H,s)：O-CH_3；5.37(1H,dd,J=2.5Hz和J=7.5Hz)：6-位H；5.67(1H,d,J=4Hz)和6.19(1H,d,J=4Hz)：-NH_2-。

步骤C：17α-羟基-21-甲氧基-孕甾-5-烯-3,11,20-三酮　环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

于惰性气体气氛下将0.36g步骤A所得产物和0.049g氢氧化锂一起混合。加入5cm^3二噁烷和1cm^3水，然后将混合物回流3小时。溶液用冰浴冷却，然后加入0.5cm^3　15%次氯酸钠并于0/+20℃搅拌3小时，同时再加入1cm^3　15%次氯酸钠两次。反应混合物用水稀释，用乙醚萃取，将有机相干燥并浓缩至干。残余物于硅胶上进行色谱法纯化，用乙酸乙酯-环已烷混合物(15-85然后用50-50)洗脱，得到0.073g所需产物，其可于二氯甲烷-已烷混合物中重结晶。M.P.=236℃。

IR谱($CHCl_3$)

吸收峰于3610cm^{-1}：OH，1703cm^{-1}和1670cm^{-1}：C=O和C=C。

NMR谱 ($CDCl_3$, 200MHz, ppm)

0.63(s, 3H)：18-位CH_3； 1.21(s, 3H)：19-位CH_3； 3.45(s, 3H)：OCH_3； 3.95(4H)：酮缩醇的-CH_2， 4.17(d, J=18Hz, 1H)和4.36(d, J=18Hz， 1H)：21-位CH_2， 5.36(m, 1H)：6-位H。

步骤D：17α-羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3, 11, 20-三酮

将0.036g步骤C所得产物与1cm^3甲醇和0.2cm^3 2N盐酸混合。将混合物保持搅拌4小时，分出沉淀并干燥，得到0.012g所需产物。将母液浓缩，得到更多的所需产物。

IR谱 ($CHCl_3$)

吸收峰于3610-3480cm^{-1}：17-OH， 1706cm^{-1} 11 C=O 和 20 C=O；1667cm^{-1}：共轭3-C=O； 1617cm^{-1}△4, 5。

NMR谱 ($CDCl_3$, 200MHz, ppm)

0.67(s):18-位CH_3； 1.41(s)：19-位CH_3； 3.44(s)：O-CH_3； 3.47(s)：17-位OH； 4.19(d)和4.31(d)：21-位CH_2； 5.74：4-位H。

实施例4：17α-羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3, 11, 20-三酮

步骤A：17, 20-环氧-20-氰基-21-羟基-孕甾-4-烯-3, 11-二酮

于惰性气体气氛下，将4.1g如实施例1所述得到的产物、80cm^3甲醇和7cm^3二氯甲烷一起混合。加入20$cm^3$2N盐酸并将混合物于环境温度下保持搅拌4小时。分出生成的结晶，用甲醇-水混合物(8-2)，然后用水洗涤。将母液浓缩，分离出更多产物。干燥后，产物经硅胶色谱法纯化，用氯仿-异丙醇混合物(95-5)洗脱，得到3.3g所需产物。M.P.=256℃。

IR谱($CHCl_3$)

吸收峰于3310cm^{-1}：OH， 1703和1654cm^{-1}：C=O； 1612cm^{-1}：C=C。

NMR谱 ($CDCl_3$, 300MHz, ppm)

1.04(s)：18-位CH_3； 1.42(s)：19-位CH_3； 3.84(AB系统)：$-CH_2OH$； 5.74(s)：4-位H。

元素分析：$C_{22}H_{27}O_4N$(369.52)

	C%	H%	N%
计算值：	71.4	7.3	3.8
实测值：	71.3	7.3	3.5

步骤B：17,20-环氧-20-氰基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,11-二酮

根据实施例3步骤A所述方法，用上述步骤A所得产物作原料制得21位醚。

步骤C：17α-羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,11,20-三酮

用上述步骤B所得化合物作原料按照实施例3步骤B所述进行反应，其间分离出17,20-环氧-20-氨基甲酰基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,11-二酮，然后根据霍夫曼降解原理用Javel水处理此化合物，也可以如实施例3步骤C所述进行反应，也就是说在进行此降解反应时，其间不用分离20-氨基甲酰基化合物。得到所需产物，其与实施例3步骤D所得产物相同。

实施例5：11β,17α-二羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,20-二酮

步骤A：11β-羟基-17,20-环氧-20-氰基-21-甲氧基-孕甾-5-烯-3-酮 环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

按照实施例3步骤A所述，用实施例2所得产物作原料进行反应，得到所需产物。

步骤B：11β,17α-二羟基-21-甲氧基-孕甾-5-烯-3,20-二酮环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇

用上述步骤A所得产物作原料按照实施例3步骤B所述进行反应，其间分离出11β-羟基-17,20-环氧-20-氨基甲酰基-21-甲氧基-孕甾-5-烯-3-酮　环-3,3-(1,2-乙二基)酮缩醇，然后根据霍夫曼降解原理用Javel水处理该化合物，也可按实施例3步骤C所述进行反应，也就是说在进行此降解反应时，其间不用分离20-氨基甲酰基化合物。

步骤C：11β,17α-二羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,20-二酮

如实施例3步骤D所述，用上述步骤B所得化合物作原料进行反应，得到所需产物。

实施例6：11β,17α-二羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,20-二酮

步骤A：11β-羟基-17,20-环氧-20-氰基-21-羟基-孕甾-4-烯-3-酮

于惰性气体气氛下将3g实施例2所得产物、66cm³甲醇和10cm³二氯甲烷一起混合。加入15cm³　2N盐酸并将混合物于环境温度下保持搅拌2小时。分离出结晶，用甲醇-水混合物(75-25)，然后用水洗涤，分离出由母液中沉淀出的结晶并用水洗涤，最后将母液浓缩，再次分离出所生成的结晶并用水洗涤。将所有结晶干燥并于甲醇中重结晶，得到1g所需产物。

IR谱($CHCl_3$)

吸收峰于3485cm⁻¹：OH/NH　区　，2240cm⁻¹：C≡N；1628cm⁻¹和1610cm⁻¹：共轭C=O。

NMR谱 ($CDCl_3$, 300MHz, ppm)

1.34(s)：18-位CH_3；1.50(s)：19-位CH_3；3.81(d)：11-位OH；3.76和3.88(AB系统)：21-位CH_2；4.45：11-位H；5.69(s)：4-位H；7.18可交换的H。

元素分析：$C_{22}H_{29}O_4N$(371.52)

	C%	H%	N%
计算值：	71.12	7.86	3.77
实测值：	71.00	7.90	3.70

步骤B：11β-羟基-17,20-环氧-20-氰基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3-酮

根据实施例3步骤A所述方法，用上述步骤A所得产物作原料制得21-位醚。

步骤C：11β,17α-二羟基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3,20-二酮

用上述步骤B所得产物作原料，或者按照实施例3步骤B所述进行反应，其间分离出11β-羟基-17,20-环氧-20-氨基甲酰基-21-甲氧基-孕甾-4-烯-3-酮，然后根据霍夫曼降解原理用Javel水处理此化合物，或者如实施例3步骤C所述进行反应，也就是说在进行此降解反应时，其间不用分离20-氨基甲酰基产物，得到所需产物，其与实施例5步骤C所得产物相同。