

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880020040.5

[51] Int. Cl.

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 53/00 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月24日

[11] 公开号 CN 101679477A

[22] 申请日 2008.6.4

[21] 申请号 200880020040.5

[30] 优先权

[32] 2007.6.12 [33] DE [31] 102007027636.4

[86] 国际申请 PCT/EP2008/004428 2008.6.4

[87] 国际公布 WO2008/151745 德 2008.12.18

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.14

[71] 申请人 拜耳先灵医药股份有限公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 J·库恩克 J·许布纳

R·博尔曼 T·弗伦策尔

U·克拉尔 F·门格斯 S·林

S·博登 H-P·穆恩

K·普雷莱

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 张晓威

权利要求书 5 页 说明书 39 页

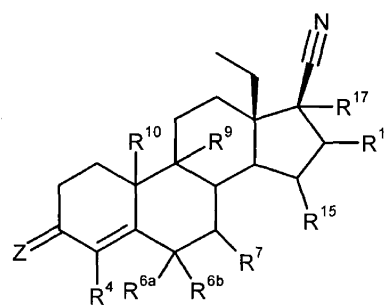
## [54] 发明名称

17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物、其用途以及含有该衍生物的药物

## [57] 摘要

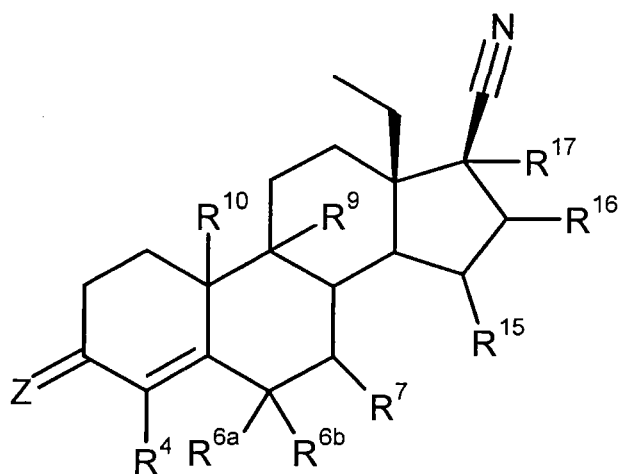
本发明的 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物具有促孕活性。它们具有化学通式(1)，其中 Z 选自 O、两个氢原子、NOR 和 NNHSO<sub>2</sub>R，其中 R 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，R<sup>4</sup>为氢或卤素，此外：R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>共同形成亚甲基或 1,2-乙二基，或者 R<sup>6a</sup>为氢，R<sup>6b</sup>选自氢、甲基和羟基亚甲基，并且 R<sup>7</sup>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烯基和环丙基，或者：R<sup>6a</sup>为氢，并且 R<sup>6b</sup>和 R<sup>7</sup>共同形成亚甲基或不存在而在 C<sup>6</sup>与 C<sup>7</sup>间形成双键，R<sup>9</sup>和 R<sup>10</sup>为氢，或者不存在而在 C<sup>9</sup>与 C<sup>10</sup>间形成双键，R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>为氢或共同形成亚甲基，R<sup>17</sup>选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和烯丙基，取代基 R<sup>4</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>中至少一个不为氢，或者 R<sup>6b</sup>和 R<sup>7</sup>不存在

而在 C<sup>6</sup>与 C<sup>7</sup>间形成双键，或者不存在而在 C<sup>1</sup>与 C<sup>2</sup>间形成双键。所述衍生物还包括前述物质的溶剂合物、水合物、立体异构体、非对映异构体、对映异构体和盐。



(1)

1. 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物，其具有化学通式1，



(1)

其中

Z 选自 O、两个氢原子、NOR 和 NNHSO<sub>2</sub>R，其中 R 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 为氢或卤素，

此外：

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> 共同形成亚甲基或 1,2-乙二基，或者 R<sup>6a</sup> 为氢，R<sup>6b</sup> 选自氢、甲基和羟基亚甲基，并且

R<sup>7</sup> 选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烯基和环丙基，

或者：

R<sup>6a</sup> 为氢，并且 R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7</sup> 共同形成亚甲基或不存在而在 C<sup>6</sup> 与 C<sup>7</sup> 间形成双键，

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 为氢或不存在而在 C<sup>9</sup> 与 C<sup>10</sup> 间形成双键，

R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 为氢或共同形成亚甲基，

R<sup>17</sup> 选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和烯丙基，

取代基 R<sup>4</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 中至少一个不为氢，或者 R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7</sup> 不存在而在 C<sup>6</sup> 与 C<sup>7</sup> 间形成双键，或者不存在而在 C<sup>1</sup> 与 C<sup>2</sup> 间形成双

键,

以及其溶剂合物、水合物、立体异构体、非对映异构体、对映异构体和盐。

2. 权利要求1所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>共同形成亚甲基。

3. 上述权利要求中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于Z选自O、NOH和NNHSO<sub>2</sub>H。

4. 上述权利要求中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于Z代表O。

5. 上述权利要求中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于R<sup>4</sup>为氢或氯。

6. 上述权利要求中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>共同形成1,2-乙二基,或者各自为氢。

7. 上述权利要求中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于R<sup>7</sup>选自氢和甲基。

8. 权利要求1至5中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于R<sup>6b</sup>和R<sup>7</sup>共同形成亚甲基。

9. 上述权利要求中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其特征在于R<sup>17</sup>选自氢和甲基。

10. 权利要求1所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物,其选自:

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ -羟基亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-6,6-乙二基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

- 17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,  
17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\beta$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮,

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮, 和

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

11. 权利要求1至10中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物在生产用于口服避孕和用于治疗绝经前、围绝经期和绝经后症状的药物中的用途。

12. 权利要求11所述的用途,其特征在于所述药物具有促孕和抗盐皮质激素作用。

13. 药物,其含有至少一种权利要求1至10中任一项所述的17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物和至少一种合适的药用无害添加剂。

14. 权利要求13所述的药物,其还含有至少一种雌激素。

- 
15. 权利要求14所述的药物，其特征在于所述雌激素为炔雌醇。
  16. 权利要求14所述的药物，其特征在于所述雌激素为天然雌激素。
  17. 权利要求16所述的药物，其特征在于所述天然雌激素为雌二醇。
  18. 权利要求16所述的药物，其特征在于所述天然雌激素为戊酸雌二醇。
  19. 权利要求16所述的药物，其特征在于所述天然雌激素为共轭雌激素。

## 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物、其用途以及含有该衍生物的药物

本发明涉及某些 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物、它们的用途以及含有该衍生物并具有促孕作用的药物，例如用于治疗绝经前、围绝经期和绝经后症状以及月经前症状。

根据文献，已知基于甾族化合物结构的具有促孕、抗盐皮质激素、抗雄激素或抗雌激素作用的化合物，它们衍生于例如 19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮或其衍生物（甾族化合物结构的编号可以从例如 Fresenius/Görlitzer 3rd ed. 1991 “Organisch-chemische Nomenklatur” [Organic chemical nomenclature] pp. 60 ff 得到）。

因此，WO 2006072467 A1 描述了具有促孕作用的化合物 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -二亚甲基-3-氧代-17-孕甾-4-烯-21,17 $\beta$ -羧内酯（屈螺酮），其已被用于例如口服避孕药和治疗绝经后症状的制剂中。由于其对孕激素受体相对较低的亲合性和其相对较高的排卵抑制剂量，屈螺酮包含于避孕药中，但日剂量相对较高为 3 mg。此外，屈螺酮之所以显得重要是因为除了促孕作用，其还具有醛固酮拮抗（抗盐皮质激素）和抗雄激素作用。这两个特性使屈螺酮在药理特征上与天然孕激素孕酮非常相似，然而，不同于屈螺酮，孕酮的口服生物利用度不足。为了降低给药剂量，在 WO 2006072467 A1 中进一步提出了 18-甲基-19-去甲-17-孕甾-4-烯-21,17-羧内酯以及含有该化合物的药物制剂，其具有高于屈螺酮的促孕效能。

另外，举例来说，US-A 3,705,179 公开了具有抗雄激素活性并适合于治疗与雄激素相关疾病的甾族化合物。

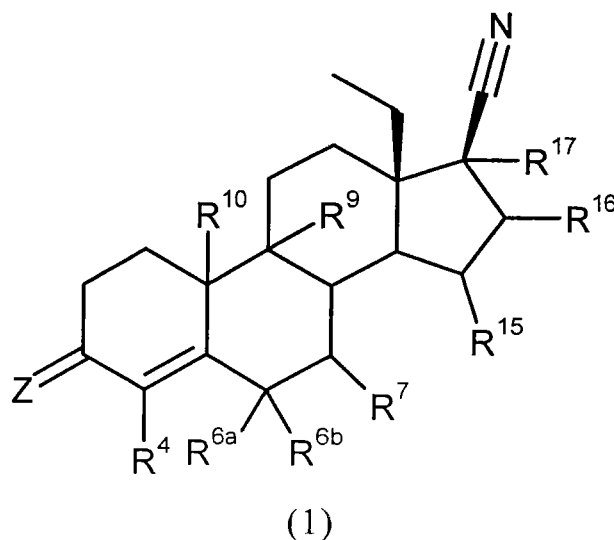
在 DE 22 26 552 B2 中，进一步描述了 17-氰基-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮类化合物，其显示出外源性的拟孕酮、抗雄激素以及抗雌激素作用。

本发明的目的是为了提供牢固结合于孕激素受体的化合物。而且，该化合物还应优选具有抗盐皮质激素作用。

上述目的通过权利要求 1 的新颖的 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-

烯衍生物、权利要求 11 的新颖衍生物的用途以及权利要求 13 的含有至少一种新颖衍生物的药物得以实现。本发明的有利实施方案在从属权利要求中进行说明。

因此，本发明涉及具有化学通式 1 的 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物



其中

Z 选自 O、两个氢原子、NOR 和 NNHSO<sub>2</sub>R，其中 R 为氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基，

R<sup>4</sup> 为氢或卤素，

此外：

R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup> 共同形成亚甲基或 1,2-乙二基，或者 R<sup>6a</sup> 为氢，R<sup>6b</sup> 选自氢、甲基和羟基亚甲基，并且

R<sup>7</sup> 选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烯基和环丙基，

或者：

R<sup>6a</sup> 为氢，并且 R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7</sup> 共同形成亚甲基或不存在而在 C<sup>6</sup> 与 C<sup>7</sup> 间形成双键，

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 为氢或不存在而在 C<sup>9</sup> 与 C<sup>10</sup> 间形成双键，

R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 为氢或共同形成亚甲基，

R<sup>17</sup> 选自氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和烯丙基，

取代基 R<sup>4</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup> 和 R<sup>17</sup> 中至少一个不为氢，或者 R<sup>6b</sup>



和  $R^7$  不存在而在  $C^6$  与  $C^7$  间形成双键，或者不存在而在  $C^1$  与  $C^2$  间形成双键，

以及其溶剂合物、水合物、立体异构体、非对映异构体、对映异构体和盐。

具有化学通式 1 的新颖衍生物的 C 环系统编号通常遵循甾族化合物环系统的编号，举例来说，如 Fresenius, *loc. cit.* 中所述。类似地，权利要求中所述的基团编号与其在衍生物 C 环系统上的键合位置相对应。例如， $R^4$  基团键合于新颖衍生物的  $C^4$ -位置。

对于定义 Z 的基团，NOR 和  $NNHSO_2R$  基团各自用双键以  $=NOR$  和  $=N-NH-SO_2R$  经由 N 与衍生物的 C 骨架成键，NOR 中的 OR 和  $NNHSO_2R$  中的  $NHSO_2R$  可以处于顺式或反式位置。

在每种情况下， $C_1$ - $C_4$ -烷基都被理解为表示直链或支链烷基基团，即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。特别优选甲基、乙基和正丙基，尤其是非支链基团。特别优选甲基、乙基和正丙基。而且，键合于  $17\alpha$  位的烷基基团可以被全氟化，这样，在此情况下  $R^{17}$  可以进一步为三氟甲基、五氟乙基、正七氟丙基、异七氟丙基、正九氟丁基、异九氟丁基和叔九氟丁基。

$C_2$ - $C_3$ -烯基优选被理解为表示乙烯基或烯丙基。

在每种情况下，卤素都被理解为表示氟、氯、溴或碘。

异构体是具有相同经验式，但化学结构不同的化合物。清楚地说，此外还包括所有可能的异构体和异构体混合物（消旋体），对该新颖衍生物中  $17\beta$ -氰基位置进行详细说明。

总的来说，构造异构体和立体异构体有所区别。构造异构体具有相同的经验式，但其原子或原子团的连接方式有所不同。构造异构体包括官能团异构体、位置异构体、互变异构体或价键异构体。原则上，立体异构体具有相同的结构（构造），因此也具有相同的经验式，但其原子的空间排布不同。总的来说，构型异构体和构象异构体有所区别。构型异构体是只能通过键的断裂来实现彼此间转化的立体异构体。其包括对映异构体、非对映异构体和 E/Z (顺式/反式)异构体。对映异构体是互为影像和镜像关系的且没有对称面的立体异构体。将所有不是对映异构体的立体异构体命名为

非对映异构体。关于双键的 E/Z (顺式/反式)异构体是一种特殊情况。构象异构体是能够通过单键的旋转实现彼此间转化的立体异构体。对于各种异构类型的描述参见 IUPAC 规则 E 部分(Pure Appl. Chem. 45, 11-30 (1976))。

具有化学通式 1 的新颖衍生物也包括可能的互变异构形式, 并包括 E 或 Z 型异构体, 或者, 如果存在手性中心, 也包括消旋体和对映异构体。双键异构体也被理解为包括在其中。

该新颖的衍生物也可以以溶剂合物特别是水合物的形式存在, 相应地, 该新颖化合物含有极性溶剂, 特别是水, 作为该新颖化合物晶格的结构元件。极性溶剂, 特别是水, 可以以化学计量比或非化学计量比存在。在化学计量型溶剂合物的情况下, 也包括水合物、半-、(半-)、单-、倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂合物或水合物。

已经发现该新颖化合物或衍生物在体内具有良好的促孕作用。而且, 某些有趣的新颖化合物作为盐皮质激素受体拮抗剂发挥作用。

优选其中 Z 选自 O、NOH 和  $\text{NNHSO}_2\text{H}$  的具有上述化学通式 1 的新颖衍生物。Z 特别优选为 O。

与 Z 的选择无关, 优选下列变量交替出现或至少在某些情况下同时出现并且彼此独立选择的具有上述化学通式 1 的新颖衍生物:

特别优选  $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  共同形成亚甲基, 其中  $\alpha$ -和  $\beta$ -亚甲基均可键合于这些位置。

更优选  $\text{R}^4$  为氢或氯。

更优选  $\text{R}^{6a}$  和  $\text{R}^{6b}$  共同形成 1,2-乙二基或各自为氢。

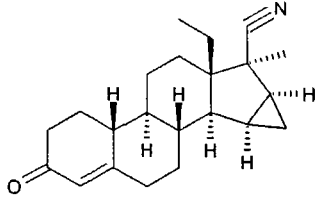
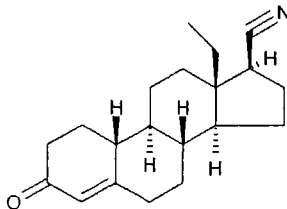
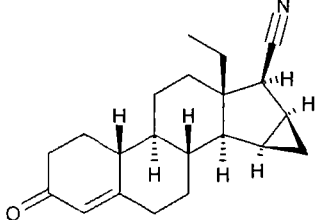
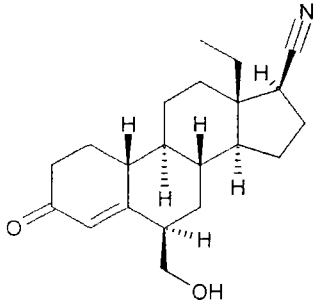
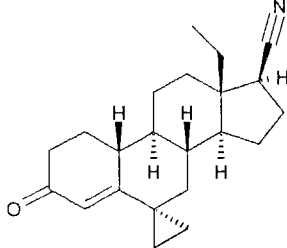
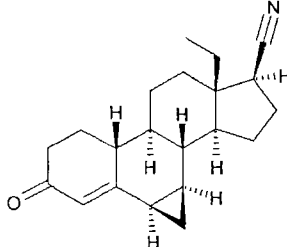
$\text{R}^7$  更优选选自氢和甲基, 其中甲基基团既可以为  $\alpha$ -型也可以为  $\beta$ -型。

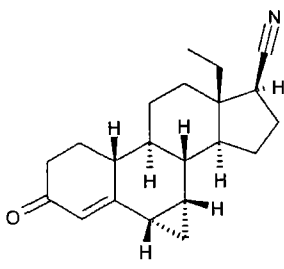
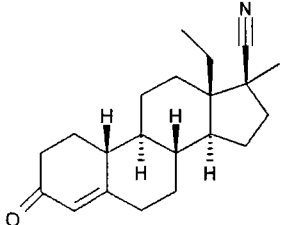
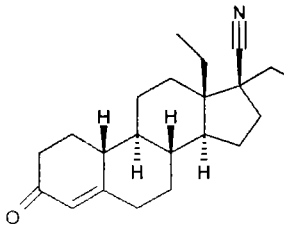
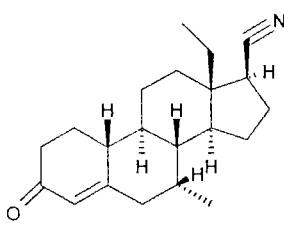
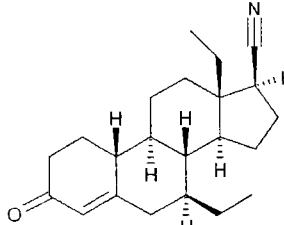
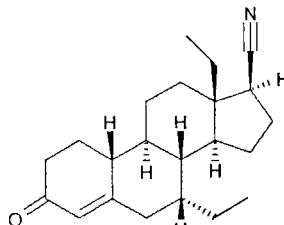
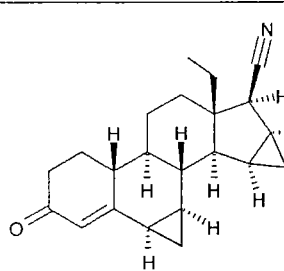
更优选  $\text{R}^{6b}$  和  $\text{R}^7$  共同形成亚甲基, 其中亚甲基基团既可以为  $\alpha$ -型也可以为  $\beta$ -型。

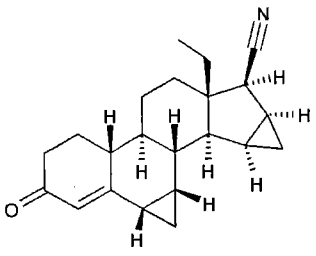
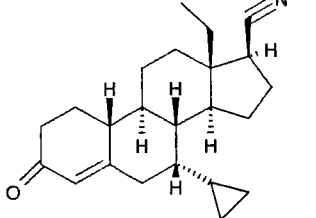
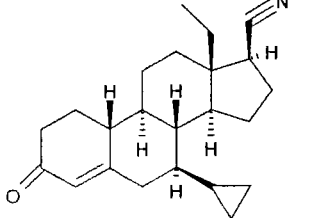
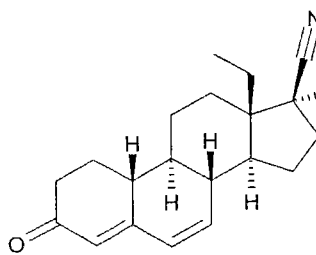
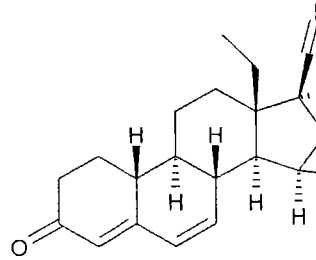
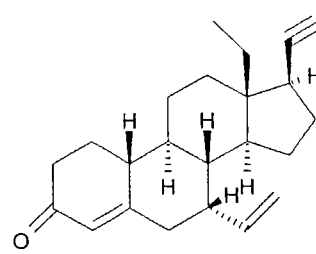
$\text{R}^{17}$  更优选选自氢和甲基。

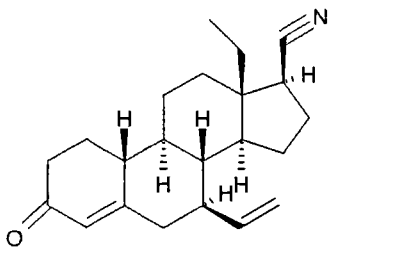
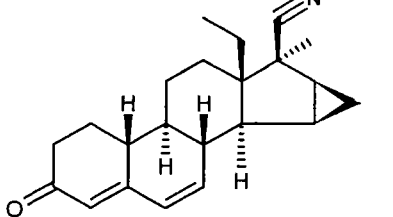
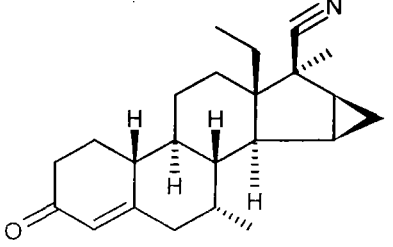
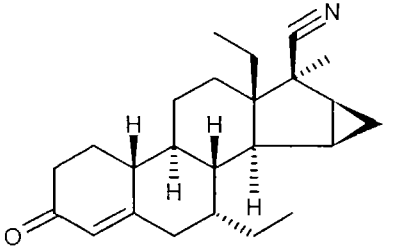
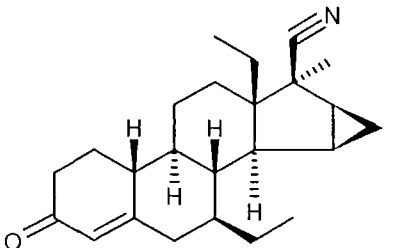
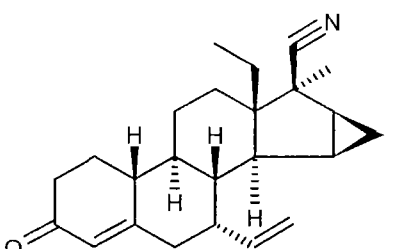
而且,  $\text{R}^{6a}$ 、 $\text{R}^{6b}$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{16}$  基团既可以为  $\alpha$ -型也可以为  $\beta$ -型。

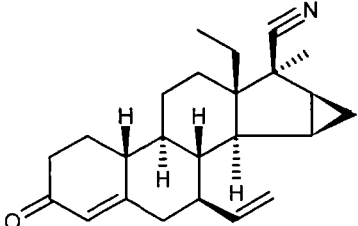
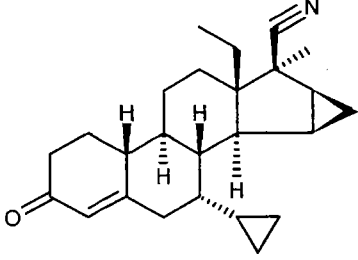
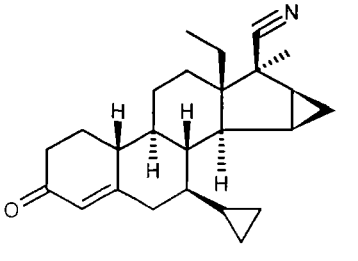
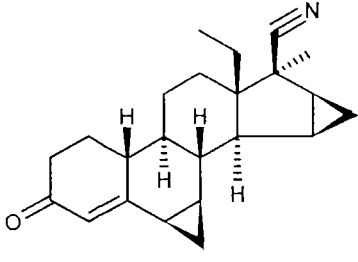
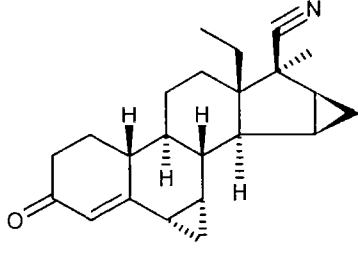
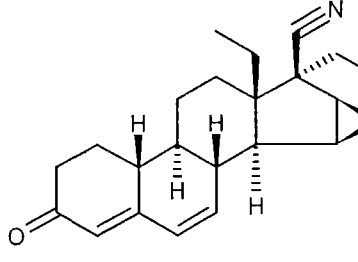
新颖的 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物特别优选选自:

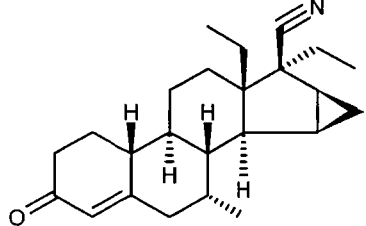
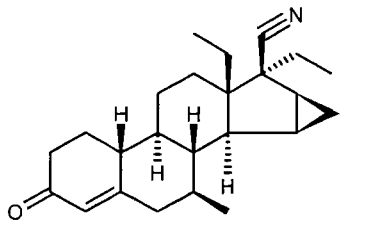
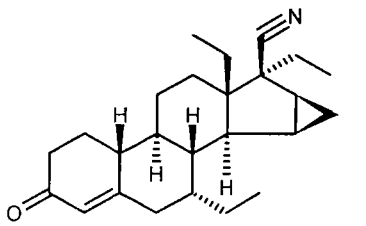
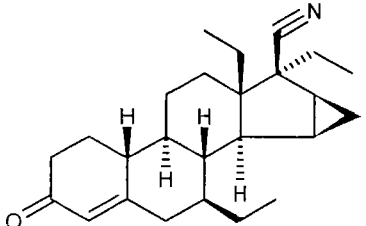
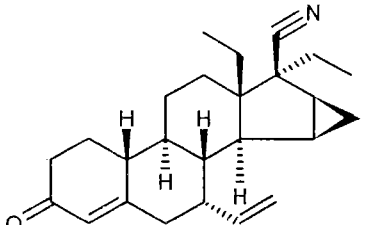
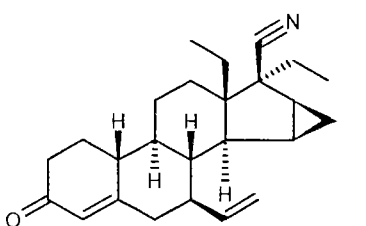
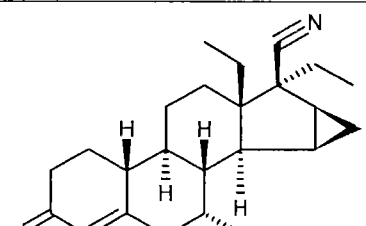
|                                                                                     |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    | 17β-氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|    | 17β-氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮                    |
|    | 17β-氰基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮        |
|   | 17β-氰基-6β-羟基亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮           |
|  | 17β-氰基-6,6-乙二基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮            |
|  | 17β-氰基-6β,7β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮          |

|                                                                                     |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    | 17β-氰基-6α,7α-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮          |
|    | 17β-氰基-17α-甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮             |
|    | 17β-氰基-17α-乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮             |
|  | 17β-氰基-7α-甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮              |
|  | 17β-氰基-7β-乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮              |
|  | 17β-氰基-7α-乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮              |
|  | 17β-氰基-6β,7β;15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |

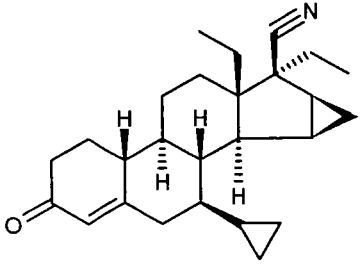
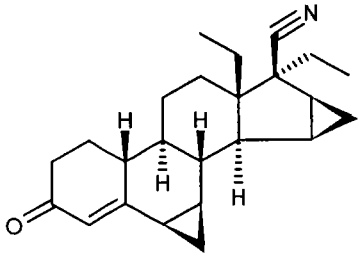
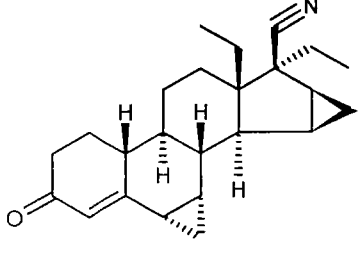
|                                                                                     |                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|    | 17β-氰基-6α,7α;15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|    | 17β-氰基-7α-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮             |
|    | 17β-氰基-7β-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮             |
|  | 17β-氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮                 |
|  | 17β-氰基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮     |
|  | 17β-氰基-7α-乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮             |

|                                                                                     |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|    | 17β-氰基-7β-乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮                    |
|    | 17β-氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮     |
|   | 17β-氰基-7α,17α-双甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮    |
|  | 17β-氰基-7α-乙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮  |
|  | 17β-氰基-7β-乙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮  |
|  | 17β-氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-7α-乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |

|                                                                                     |                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|    | 17β-氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-7β-乙炔基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮      |
|    | 17β-氰基-7α-环丙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮      |
|   | 17β-氰基-7β-环丙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮      |
|  | 17β-氰基-17α-甲基-6β,7β-双亚甲基-15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|  | 17β-氰基-17α-甲基-6α,7α-双亚甲基-15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|  | 17β-氰基-17α-乙基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮          |

|                                                                                     |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|    | 17β-氰基-17α-乙基-7α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮  |
|    | 17β-氰基-17α-乙基-7β-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮  |
|    | 17β-氰基-7α,17α-双乙基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮    |
|   | 17β-氰基-7β,17α-双乙基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮    |
|  | 17β-氰基-17α-乙基-15β,16β-亚甲基-7α-乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|  | 17β-氰基-17α-乙基-15β,16β-亚甲基-7β-乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|  | 17β-氰基-7α-环丙基-17α-乙基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |



|                                                                                    |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|   | 17β-氰基-7β-环丙基-17α-乙基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|   | 17β-氰基-17α-乙基-6β,7β-15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |
|  | 17β-氰基-17α-乙基-6α,7α-15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 |

上述列表中非常特别优选 15α,16α-和 15β,16β-亚甲基衍生物。

由于其促孕活性，具有化学通式 1 的新颖化合物可以在避孕药物中单独或与雌激素联合使用。

因此，本发明的衍生物特别适合于生产用于口服避孕和治疗绝经前、围绝经期和绝经后症状的药物，包括在用于激素替代疗法（HRT）的制剂中的应用。

由于其良好的作用特征，本发明的衍生物特别高度适合用于治疗月经前症状，例如头痛、抑郁、水潴留和乳痛症。

特别优选本发明的衍生物用于生产具有促孕和抗盐皮质激素作用药物的用途。

优选本发明的衍生物对人类进行治疗，但也可对相关的哺乳动物物种进行治疗，比如狗和猫。

本发明的衍生物作为药物使用时，其与至少一种适宜的药用无害添加剂例如载体联合使用。该添加剂适合用于例如胃肠外给药，优选口服给药。这是药用适宜的有机或无机惰性添加剂材料的问题，例如水、明胶、阿拉

伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、植物油和聚烷撑二醇等。药物可以以固体形式存在，例如片剂、包衣片剂、栓剂、胶囊剂，或者以液体形式存在，例如溶液剂、混悬剂或乳剂。任选地，其还含有赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、用于改变渗透压的盐或缓冲液。对于胃肠外给药，油溶液剂，例如芝麻油、蓖麻油和棉籽油中的溶液剂是特别适合的。为了增加溶解度，可以添加诸如苯甲酸苄酯或苯甲醇的增溶剂。也可以将本发明的衍生物包含于经皮系统中，从而将其经皮肤给药。对于口服给药，片剂、包衣片剂、胶囊剂、丸剂、混悬剂或溶液剂是特别适合的。

本发明的衍生物在避孕制剂中的剂量应为每日 0.01 至 10 mg。在治疗月经前症状时的日剂量为大约 0.1 至 20 mg。本发明的促孕衍生物在避孕制剂和用于治疗月经前症状的药物中优选口服给药。日剂量优选单次剂量给药。

在避孕制剂中，优选将促孕活性物质成分和雌激素活性物质成分共同口服给药。日剂量优选单次剂量给药。

可能的雌激素为合成雌激素，优选炔雌醇或美雌醇。

雌激素以相当于 0.01 至 0.04 mg 炔雌醇的日剂量进行给药。

当然，雌激素主要作为雌激素应用在用于治疗绝经前、围绝经期和绝经后症状的以及用于激素替代疗法的药物中，特别是雌二醇或其酯，例如戊酸雌二醇或共轭雌激素(CEEs = 共轭马雌激素)。

如果本文未对起始化合物的制备进行描述，其已为本领域的技术人员所知，或者可以根据类似于已知化合物或本文所述的方法进行制备。异构体混合物可以通过诸如结晶、色谱法或成盐的常用方法分离成对映异构体、E/Z 异构体或差向异构体。

本发明的具有化学通式 1 的衍生物根据以下所述方法制备。

本文所述的 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮衍生物的适宜原料是各种甾族化合物原料，例如 18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3,17-二酮，或者是部分被还原的类似物。

15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯-17-酮(WO 2006/072467 A1)适合于作为 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基化的 17-氰基衍生物的原料。适合于合成相应的 17-氰基甾族化合物的 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -亚甲基化的前体同样

是已知的, 例如 DE-A 22 07 421 (1973)中的 17 $\beta$ -羟基-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -亚甲基-18 $\alpha$ -同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

对本领域的技术人员来说, 显然地, 在合成转化的描述中, 任选地出现在甾族化合物环系统上的其它官能团总是以适宜的形式被保护的。

可以通过多种方式在甾族化合物环系统的 17 位 (C<sup>17</sup>) 上引入腈。这里单级方法和多级变体都是可能的。在此优选最终用氰化物替代氧官能团的方法。在 *Science of Synthesis Houben-Weyl methods of Molecular Transformations Category 3 Volume 19 pp. 197-213* (2004 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York) 和 *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie [Houben-Weyl Methods of organic chemistry] Volume E5 Part 2 pp. 1318-1527* (1985 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York) 中描述了很多可能的方法变体。

单级方法如其本身所示, 举例来说, 是以氰基对羰基氧原子的直接还原替代。为此, 在 0°C 至 100°C 的温度范围内, 17-酮甾类在诸如二甲氧基乙烷、二甲基亚砷、醚、醇或它们的混合物的适宜溶剂中, 使用诸如碱金属醇盐、碱金属氢化物、六甲基二硅基氨基钾的适宜碱或诸如二异丙基氨基锂的碱金属氮化物, 与甲苯磺酰甲基异氰进行反应。可能形成的 17-差向异构体混合物可以通过色谱法、分步结晶或使用两者结合的方法进行分离。

也可以通过氰化物对 17 位上诸如卤化物 (优选碘或溴) 或 17-醇的硫酸酯的合适的离去基团进行 S<sub>N</sub>2-型取代。优选无机氰化物作为所用氰化物来源, 例如氰化锂、氰化钠和氰化钾。

以下内容可作为腈引入的多级变体的实例被提到: 通过 Witting 烯化将 17-酮转化成相应的 17-环外亚甲基化合物, 其经过硼氢化及氧化生成醛后, 可发生反应生成相应的 17-羧醛肟。然后, 该肟脱水生成 17-腈。

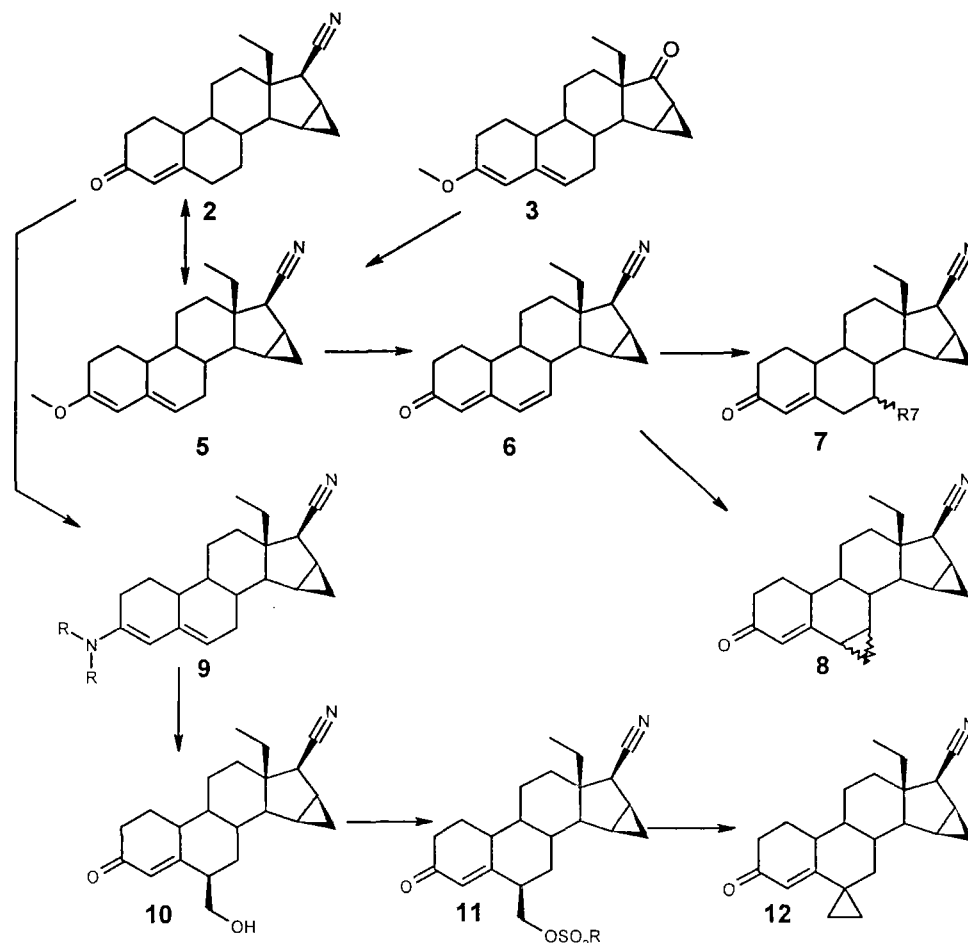
腈的引入既可以在合成序列的开始, 也可以在之后任何所需的时间点适时引入, 条件是将可能存在的其它官能团以适宜的方式保护起来。

任选地可将 17-氰基化合物烷基化, 生成立体化学均一的 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -取代衍生物。为此, 17-氰基甾族化合物在诸如醚 (例如四氢呋喃) 的适宜溶剂中去质子化。在此可以使用不同的碱, 例如诸如二异丙基氨基锂的碱金属氮化物。加入诸如卤代烷烃或卤代烯烃的烷化试剂并经过后处理后,

得到 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -取代衍生物。

通过举例，借助于以下合成路线对进一步的合成过程进行说明，已经描述的化合物 **3** (参见 WO 2006072467 A1) 作为原料被提及：

### 路线 1



根据上述方法之一，二烯醇醚 **3** 能够被转化为 17-氰基衍生物 **5**。6,7-双键的引入是通过 3,5-二烯醇醚 **5** 的溴化以及随后的溴化氢的消除实现的（参见例如 J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, pp. 265–374）。

取代基  $R^4$  的引入可以通过如下方法实现，举例来说，反应起始于化学式 **2** 的化合物，其可通过酸催化的烯醇醚裂解由化合物 **5** 得到，在碱性条件下用过氧化氢使其 4,5-双键环氧化，并使所得环氧化物在适宜的溶剂中与具有化学通式  $H-R^4$  的酸发生反应，其中  $R^4$  可以是卤素原子或拟卤素，或者与催化量的无机酸反应，并任选地使所得的具有化学通式 **1**（其中  $R^4$  为溴）

的 4-溴代化合物在二甲基甲酰胺中，在碘化亚铜 (I) 的存在下与 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯发生反应。

化合物 **5** 的二烯醇醚的溴化，举例来说可以根据类似于 *Steroids* 1, 233 (1963) 的过程进行。可以通过将 6-溴代化合物与诸如 LiBr 或 Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的碱性试剂在诸如二甲基甲酰胺的非质子溶剂中在 50°C 至 120°C 的温度下共同加热消除溴化氢，或者通过在诸如三甲基吡啶或二甲基吡啶的溶剂中加热该 6-溴代化合物，得到化合物 **6**。如果烯醇醚不存在，而是存在诸如化合物 **2** 的不饱和酮，那么后者可以容易地转化成 **5** 型的二烯醇醚。

根据已知方法，通过 6,7-双键的亚甲基化将化合物 **7** 转化为化合物 **8**，例如使用二甲基氧化铈叶立德 (dimethylsulphoxonium methylide) (参见例如 DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962))，得到  $\alpha$ -和  $\beta$ -异构体的混合物，其可以通过例如色谱法分离得到各个异构体。

**7** 型化合物可以根据实施例所述的或与其类似的方法使用与其所述类似的试剂得到。

螺环化合物 **12** 的合成起始于化合物 **2**，首先将其转化为 3-氨基-3,5-二烯衍生物 **9**。化合物 **9** 通过在醇溶液中与福尔马林反应，得到 6-羟基亚甲基衍生物 **10**。将羟基基团转化成离去基团，例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯 (化合物 **11**) 或苯甲酸酯后，化合物 **13** 可以通过使用诸如碱金属氢氧化物或碱金属醇盐的碱，在诸如二甲亚砷的适宜溶剂中与三甲基碘化亚砷反应来制备。

为了引入 6-亚甲基基团，可以使用例如二噁烷/水中的盐酸使化合物 **10** 脱水。6-亚甲基也可以由化合物 **11** 制备 (参见 DE-A 34 02 3291, EP-A 0 150 157, US-A 4,584,288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991))。

制备 6-亚甲基化合物的另一个可能性在于使 4(5)不饱和 3-酮，例如化合物 **2**，与甲醛的缩醛在乙酸钠存在下，使用例如三氯氧磷或五氯化磷，在诸如氯仿的适宜溶剂中直接反应 (参见例如 K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent 和 R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982))。

6-亚甲基化合物可以用于制备具有化学通式 **1** 的化合物，其中 R<sup>6a</sup> 为甲基，并且 R<sup>6b</sup> 和 R<sup>7</sup> 不存在而在 C<sup>6</sup> 和 C<sup>7</sup> 间形成双键。

为此, 举例来说, 可以采用 *Tetrahedron* 21, 1619 (1965)中所述的方法, 其中双键的异构化是通过在含有 5%的钨-碳催化剂的乙醇中将 6-亚甲基化合物加热而实现的, 所用催化剂以氢或通过与少量环己烯加热来进行预处理。如果将少量的环己烯添加到反应混合物中, 则该异构化也可以通过使用未经预处理的催化剂得以实现。通过加入过量的乙酸钠可以防止少量氢化产物的出现。

然而, 6-甲基-4,6-二烯-3-酮衍生物也可以直接制备(参见 K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent 和 R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983))。

其中  $R^{6b}$  为  $\alpha$ -甲基官能团的化合物可以由 6-亚甲基化合物在适当条件下发生氢化反应而制备。最好的结果(环外亚甲基官能团的选择性氢化)通过转移氢化实现(*J. Chem. Soc.* 3578 (1954))。如果 6-亚甲基衍生物在诸如乙醇的适宜溶剂中, 在诸如环己烯的氢化物供体的存在下加热, 得到收率很高的  $6\alpha$ -甲基衍生物。少量的  $6\beta$ -甲基化合物可以被酸异构化(*Tetrahedron* 1619 (1965))。

也可以选择性制备  $6\beta$ -甲基化合物。为此, 4-烯-2-酮, 例如化合物 **2**, 与例如乙二醇或原甲酸三甲酯在二氯甲烷中, 在催化量酸, 例如对甲苯磺酸的存在下反应, 生成相应的 3-缩酮。在此缩酮化过程中, 5 位 ( $C^5$ ) 上的双键发生异构化。可以对该 5-双键进行选择性环氧化, 例如在诸如二氯甲烷的适宜溶剂中, 使用诸如间氯过氧苯甲酸的有机过酸。此外, 也可以使用过氧化氢在例如六氯丙酮或 3-硝基三氟苯乙酮的存在下进行环氧化。然后, 该  $5,6\alpha$ -环氧化物可用适当的烷基卤化镁或烷基锂化合物轴向打开。从而得到  $5\alpha$ -羟基- $6\beta$ -烷基化合物。3-酮保护基团的断裂可以通过在温和酸性条件下 ( $0^\circ\text{C}$  的乙酸或 4N 盐酸) 处理, 得到  $5\alpha$ -羟基官能团来实现。使用例如稀释的氢氧化钠水溶液对  $5\alpha$ -羟基官能团进行碱性消除, 得到含有  $\beta$ -6-烷基基团的 3-酮-4-烯化合物。此外, 在更为剧烈的条件下(盐酸水溶液或其它强酸水溶液)进行缩酮断裂得到相应的  $6\alpha$ -烷基化合物。

所得的具有化学通式 **1** 的化合物, 其中 Z 为氧原子, 通过在  $-20$  至  $+40^\circ\text{C}$  温度间, 在叔胺存在下, 与盐酸羟胺反应, 可以转化成其相应的肟(在 Z 表示 NOH 的化学通式 **1** 中, 羟基可以为顺式或反式)。合适的叔碱, 举例来说, 为三甲胺、三乙胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶、1,5-二叠氮双环[4.3.0]

壬-5-烯(DBN)和 1,5-二氮杂双环[5.4.0]十一-5-烯(DBU), 优选吡啶。这与 WO-A 98/24801 中所述的屈螺酮相应的 3-肟基衍生物的制备方法相似。

为了制备具有化学通式 1 的最终产物, 其中 Z 表示两个氢原子, 3-氧代基团的移除可以通过例如根据 DE-A 28 05 490 中所述的过程, 将 3-酮化合物的硫缩酮进行还原裂解来实现。

以下的实施例用作本发明更为详细的说明:

本发明的化合物, 由于其强促孕活性而非常与众不同, 并且其皮下给药后在大鼠妊娠维持试验中活性很强。

大鼠妊娠维持试验的实施:

在妊娠大鼠中, 黄体的切除或卵巢切除手术诱发流产。通过外源性联合给予黄体酮(孕激素)和适当剂量的雌激素, 妊娠的维持是可能的。在卵巢切除的大鼠上进行的妊娠维持试验用于确定化合物的外周促孕活性。

大鼠在发情前期进行通宵配对。在第二天早上通过评估阴道涂片来检查配对情况。在此, 精子的存在被评定为开始妊娠的第一天。妊娠的第 8 天, 在乙醚麻醉下对动物进行卵巢切除。从妊娠的第 8 天到第 15 天或第 21 天, 每天一次皮下给予受试化合物和外源性雌激素(雌酮, 5  $\mu\text{g/kg/天}$ )进行治疗。第八天时进行卵巢切除手术前两个小时进行第一次给药。对完整的对照动物仅给予载体。

评估:

在实验结束时(第 15 天或第 21 天), 动物于  $\text{CO}_2$  环境中处死, 将活胎(有心跳的胎儿)和植入部位(早期再吸收和死胎, 包括自溶和萎缩的胎盘)在两个子宫角内计数。在第 22 天, 检查畸形胎儿的可能性更高。在没有胎儿或植入部位的子宫中, 通过以 10%强度的硫化铵溶液染色来确定着床部位的数量。妊娠维持率计算为活胎数量与着床部位总数(再吸收及死胎和着床部位)的商。对于某些受试物质, 测定了表 1 中所述的妊娠维持剂量( $\text{ED}_{50}$ )。对于屈螺酮, 该值为 3.5  $\text{mg/kg/天}$ 。

本发明的具有化学通式 1 的衍生物具有很强的促孕活性。而且发现本发明的衍生物表现出体外抗盐皮质激素作用。因此其应该具有体内保钾促尿钠排泄(抗盐皮质激素)的作用。这些特性用下述试验来确定:

为了培养用于试验的细胞, 使用含有 10% FCS (Biocrom, S0115, 批

次#615B)、4 mM L-谷氨酰胺、1%青霉素/链霉素、1 mg/ml G418 和 0.5 µg/ml 嘌呤霉素的 DMEM (Dulbecco 改良 Eagle 培养基: 4500 mg/ml 的葡萄糖; PAA, #E15-009)。

报道基因细胞系以每孔  $4 \times 10^4$  个细胞的密度在白色不透明的组织培养板里生长, 每板有 96 孔 (PerkinElmer, #P12-106-017), 并将其保存在 6% DCC-FCS (活性炭处理的血清, 用于移除血清中含有的干扰成分) 中。将用于研究的化合物于 8 天后加入, 并将细胞在该化合物中培养 16 小时。将该实验平行三份进行。在培养结束时, 将含有效应物的培养基移除并以溶胞缓冲液替换。加入萤光素酶检测底物 (promega, #E1501) 后, 将 96 孔板放入微量培养板光度计 (Pherastar, BMG labtech) 中, 并测定发光。使用软件评定 IC50 值用于计算剂量-活性关系。实验结果见表 1:

| 化合物                                                       | MR拮抗<br>作用<br>IC50<br>[nM] | MR拮抗<br>活性<br>[%最大效<br>应] | PR体内ED50<br>[mg/kg/d s.c.] |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 17β- 氰基-15β,16β- 亚甲基-18a- 同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮             | 18.0                       | 103.44                    | 0.01                       |
| 17β- 氰基-7α-甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮                     | 16.0                       | 99.07                     |                            |
| 17β- 氰基-6β,7β;15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮        | 9.3                        | 97.52                     | 0.1                        |
| 17β- 氰基-17α-甲基-6α,7α-15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮 | 100                        | 89.49                     | 1.1                        |
| 17β- 氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮                           | 9.1                        | 94.48                     | 2.3                        |
| 17β- 氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮        | 0.48                       | 64.87                     | 0.1                        |



下列合成优选化合物的实施例用作本发明的进一步说明。各个合成实施例中公开的新颖中间体对本发明是重要的，正如本发明的 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯衍生物。

在手性正相上进行 HPLC 分离，固定相通常使用 Chiralpak AD-H 5 $\mu$ 。通常，使用己烷和乙醇的混合物进行洗脱。然而，在某些情况下使用其它洗脱液混合物，例如甲醇和乙醇混合物：

### 实施例 1

#### 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

##### 1a.

#### 3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二烯-17-酮

将 50 g 18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3,17-二酮溶解于 1 L 甲醇和 175 ml 原甲酸三甲酯中。在 25°C 搅拌下加入 250 mg 对甲苯磺酸。一小段时间后，产物沉淀。将该混合物在 25°C 下搅拌 1 小时并在 -5°C 下搅拌 1 小时。以吡啶将其中和，将产物抽滤，得到 3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二烯-17-酮。

##### 1b.

3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二烯-17(S)-螺-1',2'-环氧乙烷

在 25°C 下将 50 g 3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二烯-17-酮置于 1 L 二甲基甲酰胺中。然后，在温度保持在大约 20-25°C 时，搅拌加入 68 g 的三甲基碘化亚砷和 41 g 的叔丁醇钾。90 分钟后，将反应溶液搅拌加入到 2 L 10%氯化铵溶液中，并将该混合物搅拌 30 分钟。将沉淀产物抽滤，用水洗涤并抽干得到 3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二烯-17(S)-螺-1',2'-环氧乙烷。

MS: M+1 = 315.3

##### 1c.

17 $\beta$ -羟基-17 $\alpha$ -叠氮甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二

烯

在搅拌下将 50 g 3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(5),5(6)-二烯-17(S)-螺-1',2'-环氧乙烷悬浮于 1.5 L 乙二醇中,与 90 g 叠氮化钠混合,并在 110-120°C 下搅拌 9 小时。冷却后,将该混合物倾倒在 3 L 水上,将沉淀抽滤,并使滤渣在甲醇中重结晶得到 17 $\beta$ -羟基-17 $\alpha$ -叠氮甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3(4),5(6)-二烯。

MS : M+1 = 358.3

1d.

3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯-17 $\beta$ -甲醛

将 50 g 17 $\beta$ -羟基-17 $\alpha$ -叠氮甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯溶解于 450 ml 二氯甲烷中,并在 22°C 搅拌下逐渐与 68 g 的三苯基膦混合。将该混合物搅拌 12 小时,然后浓缩至干得到 3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯-17 $\beta$ -甲醛,不对其进一步纯化即用于下一阶段。

1e.

18a-同型-20-羟基-21,19-二去甲-孕甾-4-烯-3-酮

将前面阶段所得的粗产物,3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯-17 $\beta$ -甲醛,溶解于 400 ml 吡啶中,并在 22°C 搅拌下,与 15 g 盐酸羟胺溶于 150 ml 吡啶的溶液混合。然后,加热至 60°C 维持 2 小时并使该溶液冷却至 22°C。以浓盐酸调节 pH 至 1-2,然后以 500 ml 水稀释,用乙酸乙酯萃取并浓缩。通过色谱法经硅胶对残渣进行纯化得到 18a-同型-20-羟基-21,19-二去甲-孕甾-4-烯-3-酮。

1f.

17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

将 4 g 18a-同型-20-羟基-21,19-二去甲-孕甾-4-烯-3-酮溶解于 40 ml 吡啶中,并在 10°C 下滴加 6.5 ml 甲磺酰氯。1 小时后,将该反应混合物倾倒在 400 ml 水上,然后用乙酸乙酯萃取并浓缩。通过色谱法经硅胶对残渣进行纯化,并在甲基叔丁基醚中重结晶得到 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-

烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta = 1.12$  (m,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 5.83 (s, 4-H)

MS :  $\text{M}+1=298$

## 实施例 2

17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮

2a.

17 $\beta$ -氰基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯

3.3 g 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮根据类似于实施例 1a 中所述的方法进行反应得到 17 $\beta$ -氰基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯, 其作为粗品进行下一步反应。

2b.

17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮

将实施例 2a 的粗产物悬浮于 100 ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中。然后, 在  $0^\circ\text{C}$  下与 4 ml 10% 乙酸钠溶液混合, 并在该温度下继续与 1.6 g 1,3-二溴-5,5 二甲基乙内酰脲一次一点地混合, 在  $0^\circ\text{C}$  (冰浴) 下搅拌 0.5 小时, 与 1.5 g 溴化锂和 1.3 g 碳酸锂混合, 并在  $100^\circ\text{C}$  的浴温度下搅拌 3.5 小时。然后, 将其搅拌加入冰水/食盐中, 并将沉淀物过滤得到 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta = 1.14$  (m, 3H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 5.78 (s, 1H, H-4), 6.13 (m, 1H, H-6), 6.20 (m, 1H, H-7)

MS:  $\text{M}+1=296$

## 实施例 3

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

在室温下将 67 mg 氯化亚铜(I)加入到 1.0 g 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮溶于 50 ml 四氢呋喃的溶液之中, 并将该混合物搅拌 10 分钟, 随后将其冷却至  $-15^\circ\text{C}$ , 然后用 450 mg 氯化铝对其进行处理, 在

该温度下搅拌 30 分钟，逐滴加入 4.5 ml 甲基溴化镁溶液（3 M，在四氢呋喃中）对其进行处理，并在-15°C 下搅拌 1 小时。作为后处理，在-15°C 下用 30 ml 2 M 盐酸混合处理该反应混合物，在室温下搅拌 0.5 小时，将其加入水中，用乙酸乙酯萃取三次，经硫酸钠干燥，在真空中浓缩，并用己烷/乙酸乙酯经硅胶对其进行色谱分离。得到 17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta = 0.77$  (d, 3H,  $J=6$ , 97, 7-CH<sub>3</sub>), 1.13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.84 (s, 1H, H-4)。

#### 实施例4

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据实施例 3 的方法用乙醚中的乙基溴化镁代替甲基溴化镁，经 HPLC 后，生成作为部分 I 的 17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和作为部分 II 的 17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta = 0.87$  (m, 3H, 7-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.85 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta = 0.87$  (m, 3H, 7-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.12 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.82 (s, 1H, H-4)

#### 实施例 5

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据实施例 3 的方法用乙烯基溴化镁代替甲基溴化镁，经 HPLC 后，生成作为部分 I 的 17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和作为部分 II 的 17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta = 1.13$  (m, 3H,

CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.84 (s, 1H, H-4)  
17β-氰基-7β-乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号): δ = 1.12 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.83 (s, 1H, H-4)

### 实施例 6

17β-氰基-7α-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17β-氰基-7β-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据实施例 3 的方法用环丙基溴化镁代替甲基溴化镁, 经 HPLC 后, 生成作为部分 I 的 17β-氰基-7α-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和作为部分 II 的 17β-氰基-7β-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17β-氰基-7α-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号): δ = -0.05 (m, 1H, 环丙基), 0.26 (m, 1H, 环丙基), 0.47 (m, 3H, 环丙基), 1.13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.88 (s, 1H, H-4)

17β-氰基-7β-环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号): δ = 0.13 (m, 1H, 环丙基), 0.28 (m, 1H, 环丙基), 0.58 (m, 3H, 环丙基), 1.14 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.81 (s, 1H, H-4)

### 实施例 7

17β-氰基-6β-羟甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

将 3 g 17β-氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮置于 16 ml 甲醇中, 以 1.6 ml 吡咯烷处理并加热回流 1 小时。冷却后, 将产物抽滤, 用少量冷甲醇洗涤并抽干。将结晶溶解于 30 ml 苯和 60 ml 乙醇中, 加入 3.1 ml 30%强度的甲醛溶液。在室温下搅拌 2 小时后, 将该混合物浓缩至干, 并经硅胶进行色谱分离。得到 17β-氰基-6β-羟甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号): δ = 1.12 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5.90 (s, 1H, H-4)

### 实施例 8

#### 17 $\beta$ -氰基-6,6-亚乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

将 2.93 g 甲苯磺酰氯一次性加入到 1.74 g 17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ -羟甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮溶于 20 ml 吡啶的溶液之中，并在室温下将该混合物搅拌 6 小时。然后，将该反应混合物倒入冰冷的 1 N 盐酸中，并将沉淀的粗产物抽滤，并再次溶于乙酸乙酯中。分别用水、饱和碳酸氢盐溶液和饱和氯化钠溶液洗涤有机相两次并用硫酸钠将其干燥，浓缩至干后得到 17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ -甲苯磺酰氧甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮，其立即用于下一阶段。

在室温下，将 450 mg 氢化钠一部分一部分地加入到 3 g 三甲基碘化亚砷溶于 50 ml 无水 DMSO 的溶液之中，并且加入完毕后，在室温下将混合物搅拌 1 小时。随后，将 1.5 g 17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ -甲苯磺酰氧甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮的溶液加入所形成的叶立德中，并在室温下将该混合物搅拌 6 小时。通过加入 350 ml 水使反应终止后，用 150 ml 乙酸乙酯萃取两次，用水和饱和食盐溶液洗涤有机相并经硫酸钠干燥，浓缩有机相得到 17 $\beta$ -氰基-6,6-亚乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.40 (m, 1H, 6,6-亚乙基), 0.54 (m, 1H, 6,6-亚乙基), 0.68 (m, 1H, 6,6-亚乙基), 0.9-1.13 (m, 1H, 6,6-亚乙基), 1.13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 5.68 (s, 1H, H-4)

### 实施例 9

#### 17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

在室温下将 468 mg 氢化钠一部分一部分地加入 3.09 g 三甲基碘化亚砷溶于 25 ml 无水 DMSO 的溶液之中，并且加入完毕后，在室温下将该混合物搅拌 1 小时。随后，将 1.0 g 17 $\beta$ -氰基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮的溶液加入所形成的叶立德中，并在室温下将该混合物搅拌 6 小时。通过加入 150 ml NH<sub>4</sub>Cl 溶液使反应终止后，用 75 ml 乙酸乙酯萃取两次，用水和饱和食盐溶液洗涤有机相，并经硫酸钠干燥，将该有机相浓缩至干。经硅胶快速色谱分离[己烷/乙酸乙酯 (0-50%)]生成 17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基

-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.51 (m, 1H, 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基), 1.11 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 6.11 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.68 (m, 1H, 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基), 0.89 (m, 1H, 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基), 1.13 (m, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 6.03 (s, 1H, H-4)

### 实施例 10

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

10a.

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯

在-78°C 下将 14.7 ml 2 M 二异丙基氨基锂溶液滴加至 2.6 g 17 $\beta$ -氰基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯溶于 80 ml THF 的溶液之中。在-78°C 下将该混合物搅拌 1 小时, 加入 2.35 ml 碘甲烷, 并使该混合物温热至室温。加入 25 ml 饱和氯化铵, 并用 100 ml 乙酸乙酯对该混合物进行三次萃取。将合并的有机萃取液浓缩并在甲醇中结晶得到 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯, 其立即进行下一步反应。

10b.

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

将 2 g 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯置于 50 ml 甲醇中并与 3 ml 1N 盐酸混合。1 小时后, 以饱和碳酸氢钠溶液对该批次进行中和并减压浓缩, 沉淀产物。将其抽滤, 用水洗涤并在乙酸乙酯中重结晶得到 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS 作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 1.13 (m, 3H,

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.83 (s, 1H, H-4)

### 实施例 11

17β-氰基-17α-乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例 10a 和 10b 所述的方法, 使用碘乙烷代替碘甲烷, 得到 17β-氰基-17α-乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17β-氰基-17α-乙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS作为内标, 选择信号): δ = 1.11 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5.82 (s, 1H, H-4)

### 实施例 12

17β-氰基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

12a.

17-氰基-15β,16β-亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯

将 50 g 15β,16β-亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯溶解于 860 ml 二甲氧基乙烷和 603 ml 叔丁醇的混合物中, 并一次一点地与 180 g 叔丁醇钾混合。然后, 在剧烈搅拌下加入 62.5 g 对甲苯磺酰甲基异脒 (TOSMIC), 随后将该批次在室温下搅拌 4 小时。然后将该批次倾倒在 1.5 L 冰水上并用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥并过滤并将滤液浓缩。所得的粗产物不对其进行纯化即进行下一步反应。

12b.

17β-氰基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17α-氰基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

将4.5 g硅胶悬浮于7.8 ml二氯甲烷中, 并与2 ml饱和草酸水溶液混合。然后, 将1.2 g 17-氰基-15β,16β-亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯溶于2 ml二氯甲烷的溶液加入其中, 随后将该混合物搅拌24小时。然后将硅胶抽滤除去, 滤渣以二氯甲烷洗涤并将滤液浓缩。使用己烷和乙酸乙酯混合物经硅胶进行快速色谱分离后, 通过使用己烷和乙醇的混合物在手性正相上进行HPLC将差向异构的17-腈分离。得到作为部分I的



17 $\alpha$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和作为部分II的17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.45 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 1.13 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -CH $_2$ ), 1.27 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.68 (d宽, 1H,  $J=4.4$  Hz), 5.86 (s, 1H, H-4)

17 $\alpha$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_6$ -DMSO): 0.38 (m, 1H), 0.72 (m, 1H), 0.91 (t, 3H,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ -CH $_2$ ), 2.91 (d宽, 1H,  $J=4.7$  Hz), 5.71 (s, 1H, H-4)

### 实施例13

17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮

17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮根据类似于实施例 1a 所述的方法转化成二烯醇醚, 其根据类似于实施例 2b 所述的方法被进一步处理, 不对其进行纯化, 得到 17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.53 (m, 1H), 1.07 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -CH $_2$ ), 1.84 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.71 (d宽, 1H,  $J=4.3$  Hz), 5.81 (s, 1H, H-4), 6.27 (m, 1H, H-6), 6.42 (m, 1H, H-7)

### 实施例 14

17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

17 $\beta$ -氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮根据类似于实施例 9 所述的方法进行反应。经后处理和 HPLC 分离后得到 17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.51 (m, 1H),

0.59 (m, 1H), 1.03 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.20 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.70 (d宽, 1H,  $J=4.4$  Hz), 6.13 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.48 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.84 (m, 1H), 1.05 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.16 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 2.68 (d宽, 1H,  $J=4.4$  Hz), 6.05 (s, 1H, H-4)

实施例 15

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据实施例 10a 和 10b 所述的方法, 由 17-氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯得到 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.42 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 1.04 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 3H), 5.86 (s, 1H, H-4)

实施例 16

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮

类似于实施例 2b, 由 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯得到 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.53 (m, 1H, 环丙基), 1.10 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 1H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.84 (s, 1H, H-4), 6.30 (m, 1H, H-6), 6.46 (m, 1H, H-7)

实施例 17

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据实施例 3 所述的方法, 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮进行转化, 经 HPLC 分离后得到 17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双甲基-18a-

同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (d, 3H,  $J=7.34$  Hz, 7-CH<sub>3</sub>), 1.05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.85 (s, 1H, H-4)

### 实施例 18

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例 3 所述的方法, 用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 由 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经 HPLC 分离后, 得到 17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (m, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.04 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.87 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (m, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.04 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.84 (s, 1H, H-4)

### 实施例 19

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例 3 所述的方法, 用乙烯溴化镁代替甲基溴化镁, 由 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经 HPLC 分离后, 得到 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.87 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.05 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 5.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.85 (s, 1H, H-4)

实施例 20

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例 3 所述的方法, 用环丙基溴化镁代替甲基溴化镁, 由 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经 HPLC 分离后, 得到 17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.05 (m, 1H, 环丙基), 0.35 (m, 1H, 环丙基), 0.49 (m, 1H, 环丙基), 0.59 (m, 2H, 环丙基), 1.06 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 5.90 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -环丙基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.22-0.90 (m, 环丙基), 1.07 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 5.82 (s, 1H, H-4)

实施例 21

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例9所述的方法, 由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.49 (m, 1H, 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基), 0.59 (m, 1H, 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基), 1.02 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 6.12 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.46 (m, 1H, 6, 7-亚甲基), 1.04 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 6.05 (m, 1H, H-4)

### 实施例22

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮  
22a.

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯

根据类似于实施例10a所述的方法,只是以乙基碘代替实施例10a使用的甲基碘,由17-氰基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 0.39 (m, 1H), 0.94 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.12 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 3.49 (s, 3H, -3-O- $\text{CH}_3$ ), 5.25 (s, 1H, H-4), 5.31 (s宽, 1H, H-6)

### 22b.

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例10b所述的方法,由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5(6)-二烯进行反应得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  TMS作为内标, 选择信号):  $\delta$  = 0.42 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 1.04 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ), 1.37 (s, 3H), 5.86 (s, 1H, H-4)

### 实施例23

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮

类似于实施例2b,由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-3-甲氧基-18a-同型-19-去甲-雄甾-3,5-二烯得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 0.43 (m, 1H, 环丙基), 0.92 (t, 3H,  $J=7.3$  Hz), 1.08

(t, 3H, J=7.3 Hz), 5.72 (s, 1H, H-4), 6.27 (m, 1H, H-6), 6.46 (m, 1H, H-7)

#### 实施例24

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\beta$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法, 由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经HPLC分离后, 得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\beta$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.44 (m, 1H, 环丙基), 0.87 (d, 3H, J=7.0, 7-CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, 3H, J=7.3, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, 3H, J=7.3, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 5.87 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-7 $\beta$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.51 (m, 1H, 环丙基), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.38 (m, 1), 2.48 (m, 1H), 5.82 (s, 1H, H-4)

#### 实施例25

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法, 用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经HPLC分离后, 得到17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯

-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.45 (m, 1H, 环丙基), 0.92 (t, 3H,  $J=7.34$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.04 (t, 3H,  $J=7.34$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.21 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.40 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 5.87 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ ,17 $\alpha$ -双乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.51 (m, 1H, 环丙基), 0.92 (t, 3H,  $J=7.34$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.03 (t, 3H,  $J=7.34$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.20 (t, 3H,  $J=7.3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.61 (m, 1H), 5.84 (s, 1H, H-4)

实施例26

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法, 用乙烯基溴化镁代替甲基溴化镁, 由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经HPLC分离后, 得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.45 (m, 1H, 环丙基), 1.05 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.20 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.13 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 5.14 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.18 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.82 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.87 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-7 $\beta$ -乙烯基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.40 (m, 1H, 环丙基), 1.04 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.18 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 4.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.05 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.85 (s, 1H, H-4), 5.90 (m, 1H,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ )

### 实施例27

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法，用环丙基溴化镁代替甲基溴化镁，由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮，经HPLC分离后，得到17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.06 (m, 1H), 0.34 (m, 1H), 0.42 (m, 1H), 0.48 (m, 1H), 0.58 (m, 2H), 1.06 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.23 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.89 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 5.90 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮：

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.28 (m, 2H), 0.45 (m, 1H), 0.59 (m, 2H), 0.79 (m, 1H), 0.92 (m, 1H), 1.06 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.21 (t, 3H,  $J=7.28$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 2.40 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 5.90 (s, 1H, H-4)

### 实施例28

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例9所述的方法，由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮，经HPLC分离后，得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -乙基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -15 $\beta$ ,16 $\beta$ -双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-



烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.47 (m, 1H), 0.77 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 1.04 (t, 3H, J=7.15, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.21 (t, 3H, J=7.33, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.27 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 6.04 (s, 1H, H-4)

17β-氰基-17α-乙基-6β,7β-15β,16β-双亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.50 (m, 1H), 0.59 (m, 1H), 1.02 (t, 3H, J=7.34, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, 3H, J=7.34, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.31 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 6.12 (s, 1H, H-4)

实施例29

17β-氰基-7α,17α-双甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法,由17β-氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,经HPLC分离后,得到17β-氰基-7α,17α-双甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17β-氰基-7α,17α-双甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.44 (m, 1H, 环丙基), 0.89 (d, 3H, J=7.34 Hz, 7-CH<sub>3</sub>), 1.05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.87 (s, 1H, H-4)

实施例30

17β-氰基-7α-乙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17β-氰基-7β-乙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法,用乙基溴化镁代替甲基溴化镁,由17β-氰基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,经HPLC分离后,得到17β-氰基-7α-乙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17β-氰基-7β-乙基-17α-甲基-15β,16β-亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.44 (m, 1H, 环丙基), 0.93 (m, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.04 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.87 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -乙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.51 (m, 1H, 环丙基), 0.94 (m, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.85 (s, 1H, H-4)

### 实施例31

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -乙烯基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法, 用乙烯基溴化镁代替甲基溴化镁, 由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮, 经HPLC分离后, 得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -乙烯基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -乙烯基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.44 (m, 1H, 环丙基), 1.05 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.88 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -乙烯基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.40 (m, 1H, 环丙基), 1.06 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.86 (s, 1H, H-4)

### 实施例32

17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例3所述的方法,用环丙基溴化镁代替甲基溴化镁,由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮,经HPLC分离后,得到17 $\beta$ -氰基-7 $\alpha$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-7 $\beta$ -环丙基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\alpha$ -环丙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.07 (m, 1H, 环丙基), 0.35 (m, 1H, 环丙基), 0.41 (m, 1H, 环丙基), 0.50 (m, 1H, 环丙基), 0.59 (m, 2H, 环丙基), 1.07 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 5.90 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-7 $\beta$ -环丙基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.22-0.90 (m, 环丙基), 1.06 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 5.82 (s, 1H, H-4)

### 实施例33

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

根据类似于实施例9所述的方法,由17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4,6-二烯-3-酮得到17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮和17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.47 (m, 1H, 6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -亚甲基), 1.05 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 6.06 (m, 1H, H-4)

17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.49 (m, 1H, 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基), 0.60 (m, 1H, 6 $\beta$ ,7 $\beta$ -亚甲基), 1.03 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H, 17- $\text{CH}_3$ ), 6.13 (s, 1H, H-4)

实施例34

4-氯-17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮

将100 mg 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮溶解于1 ml吡啶中并冷却至0°C。加入42  $\mu\text{l}$ 磺酰氯后将该批次在0°C下搅拌1.5小时。与饱和碳酸氢钠水溶液、水和乙酸乙酯混合后,进行相分离,并用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相。有机相经硫酸钠干燥并过滤,浓缩滤液得到4-氯-17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮。

4-氯-17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.44 (m, 1H), 1.05 (t, 3H,  $J=7.35$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 3.43 (m, 1H)

实施例35

17 $\beta$ -氰基-3-肟基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯

将100 mg 17 $\beta$ -氰基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯-3-酮溶解于1 ml吡啶中并与34.5 mg盐酸羟胺混合。在125°C的浴温度下搅拌1小时后,在水和乙酸乙酯间对该批次进行分配。有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤并经硫酸钠干燥,过滤,浓缩滤液得到17 $\beta$ -氰基-3-肟基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯,为该肟的E/Z混合物。

17 $\beta$ -氰基-3-肟基-17 $\alpha$ -甲基-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -亚甲基-18a-同型-19-去甲-雄甾-4-烯:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.41 (m, 1H), 1.03 (t, 3H,  $J=7.35$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 5.91和6.58 (每个s, 共同1H, H-4)