

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07J 9/00
A61K 31/575

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97180859.7

[43]公开日 2000 年 1 月 19 日

[11]公开号 CN 1242017A

[22]申请日 1997.12.19 [21]申请号 97180859.7
[30]优先权
[32]1996.12.20 [33]DK [31]1478/96
[32]1997.2.11 [33]US [31]60/041,488
[86]国际申请 PCT/DK97/00584 1997.12.19
[87]国际公布 WO98/28323 英 1998.7.2
[85]进入国家阶段日期 1999.6.21
[71]申请人 诺沃诺第克公司
地址 丹麦鲍斯韦
[72]发明人 克里斯琴·格朗达尔
弗雷德里克·C·格朗维尔德
彼得·法鲁普 安东尼·默里
简·L·奥特森

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所
代理人 黄益芬

权利要求书 11 页 说明书 38 页 附图页数 0 页

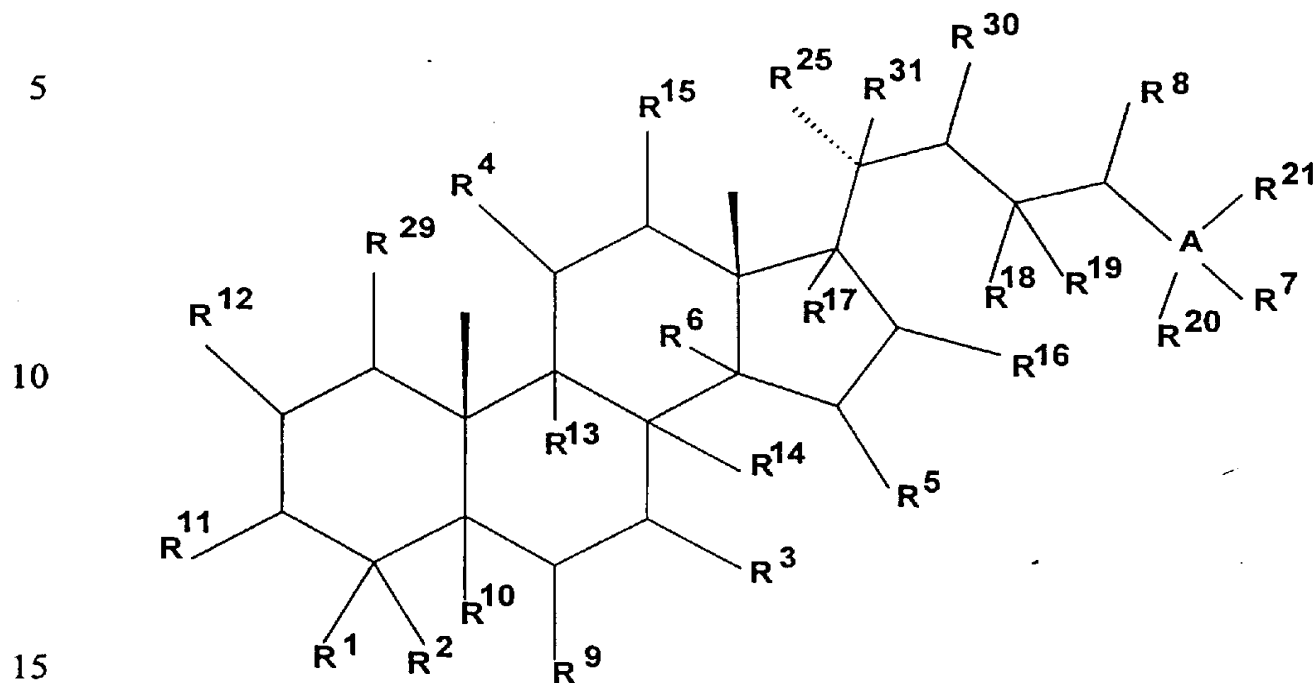
[54]发明名称 调节减数分裂的化合物
[57]摘要

某些结构上与天然产物(例如从牛睾丸和人卵泡液中提取的化合物)相关的化合物可用于调节卵母细胞和雄性生殖细胞的减数分裂。

ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 通式 Ia 的化合物:



其中 R^1 和 R^2 不同或相同, 条件是: 它们不都是羟基, 选自氢、卤素、羟基和可以被卤素、羟基或氟基取代的带支链或不带支链的 C_1 - C_6 烷基, 或者其中 R^1 和 R^2 一起代表一个亚甲基或氧, 或者与跟它们相连的碳原子一起形成环丙烷环、环戊烷环或环己烷环; R^3 选自氢、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{26}$, 其中 R^{26} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^3 和 R^9 或 R^{14} 一起代表 R^3 和 R^9 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^4 选自氢、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{27}$, 其中 R^{27} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^4 和 R^{13} 或 R^{15} 一起代表 R^4 和 R^{13} 或 R^{15} 处的碳原子之间的另外一条键; R^5 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、氧和 $=NOR^{22}$, 其中 R^{22} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^5 和 R^6 一起代表 R^5 和 R^6 处的碳原子之间的另外一条键; R^6 选自氢或羟基, 或者 R^6 和 R^5 一起代表 R^5 和 R^6 处的碳原子之间的另外一条键; R^9 是氢、羟基、卤素或氧, 或者 R^9 与 R^3 或 R^{10} 一起代表 R^9 与 R^3 或 R^{10} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{10} 为氢卤素或羟基, 或者 R^{10} 和 R^9 一起代表 R^{10}

和 R^9 处的碳原子之间的另外一条键; R^{11} 选自羟基、可以被选择性取代的烷氧基、酰氧基、磺酰氧基、磷酸氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{28}$, 其中 R^{28} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{11} 和 R^{12} 一起代表 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{12} 选自氢、

5 羟基、 C_1 - C_3 烷基、乙烯基、 C_1 - C_3 烷氧基和卤素, 或者 R^{12} 与 R^{11} 一起代表 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{13} 是氢、羟基或卤素, 或者 R^{13} 和 R^4 或 R^{14} 一起代表 R^{13} 和 R^4 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{14} 是氢、羟基或卤素, 或者 R^{14} 和 R^3 或 R^6 或 R^{13} 一起代表 R^{14} 和 R^3 或 R^6 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{15} 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基、

10 羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧和 $=NOR^{23}$, 其中 R^{23} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{15} 和 R^4 一起代表 R^{15} 和 R^4 处的碳原子之间的另外一条键; R^{16} 选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、氧和 $=NOR^{24}$, 其中 R^{24} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{16} 和 R^{17} 一起代表 R^{17} 和 R^{16} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{17} 是氢或羟基, 或者 R^{17} 与 R^{16} 一起代表 R^{17} 和 R^{16} 处的碳原子之间的

15 另外一条键; R^{18} 和 R^{19} 都是氢, 或者 R^{18} 和 R^{19} 中的一个为氢, 而另一个是卤素、羟基或甲氧基, 或者 R^{18} 和 R^{19} 一起代表氧; R^{25} 选自 C_1 - C_4 烷基和羟基甲基, 或者 R^{25} 和 R^{31} 一起代表亚甲基或氧; R^{29} 是氢、卤素、甲基、羟基或氧; R^{30} 是氢、卤素、甲基或羟基; R^{31} 是氢、卤素、甲基、羟基, 或者 R^{31} 与 R^{25} 一起代表亚甲基或氧; 而 A 是碳原子或氮原子; 而且当 A 是碳

20 原子时, R^7 选自氢、羟基和卤素; 而 R^8 选自氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基和氧, 或者 R^7 与 R^8 一起代表 R^7 和 R^8 处的碳原子之间的另外一条键; R^{20} 选自 C_1 - C_4 烷基、三氟甲基和 C_3 - C_6 环烷基; R^{21} 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、最多含有三个卤素原子的 C_1 - C_4 卤代烷基、甲氧基甲基、乙酰氧基甲基和 C_3 - C_6 环烷基, 或者 R^{20} 和 R^{21} 与跟它们所处的碳原子一起形成

25 一个 C_3 - C_6 环烷基环; 当 A 是氮原子时, R^7 代表一对孤电子对; 而 R^8 选自氢、羟基、 C_1 - C_4 烷基、氰基和氧; 而 R^{20} 和 R^{21} 独立地为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基; 一般条件是: R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 中的至少一个是羟基, 或者 R^{25} 是羟基甲基, 进一步的一般条件是: R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 不全是羟基, 再进一步的一般条件是:

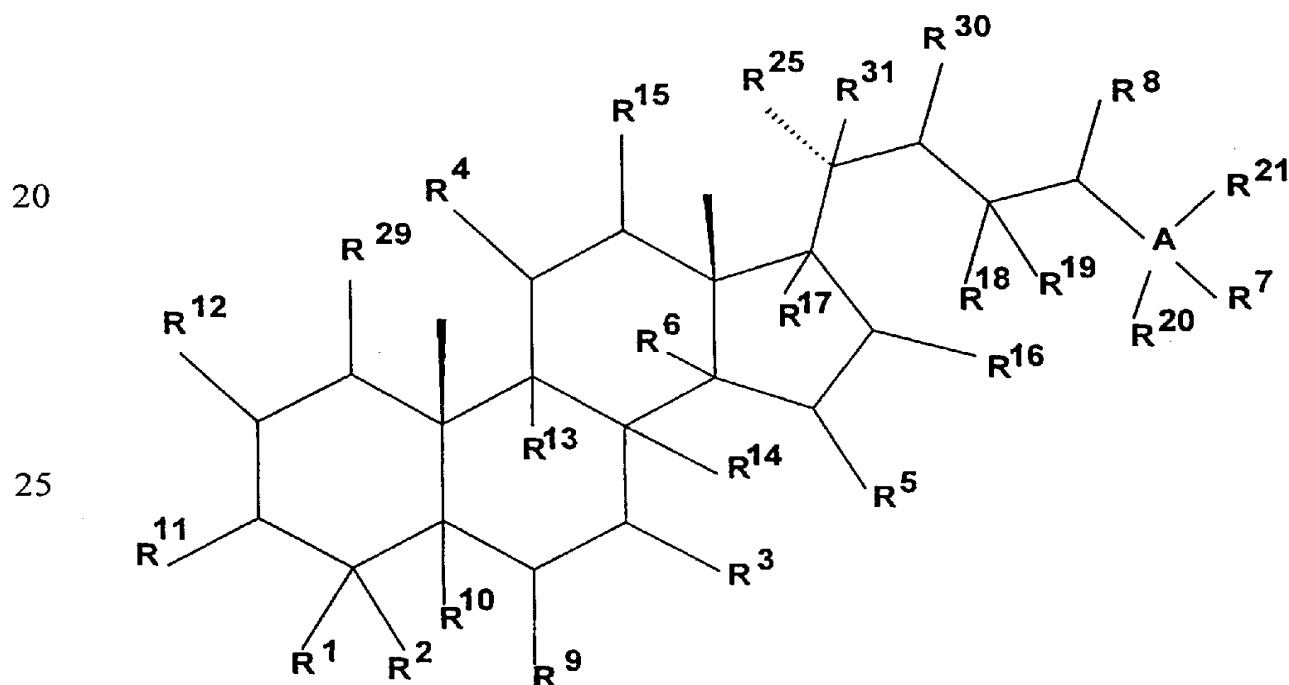
30 它不是 5α -溴代胆甾烷- 3β , 6β -二醇、 7α -溴代胆甾烷- 3β , 6α -二醇、 7α -溴代胆甾烷- 3β , 6β -二醇、 7α -溴代胆甾烷- 3β , 5α -二醇-6-酮、 7β -溴代

- 胆甾烷-3 β , 5 α -二醇-6-酮、3 β -溴代胆甾烷-2 α -醇、5 α -氯代胆甾烷-3 β , 6 α -二醇、5 α -氯代胆甾烷-3 β , 6 β -二醇、6 β -氯代胆甾烷-3 β , 5 α -二醇、 Δ^7 ·⁹⁽¹¹⁾-胆甾二烯-3 β , 6 α -二醇、 Δ^7 ·⁹⁽¹¹⁾-胆甾二烯-3 β , 6 β -二醇、胆甾烷-2 α , 3 α -二醇、胆甾烷-2 α , 3 β -二醇、胆甾烷-2 β , 3 α -二醇、胆甾烷-2 β , 3 β -二醇、胆甾烷-3 α , 4 α -二醇、胆甾烷-3 α , 4 β -二醇、胆甾烷-3 β , 4 β -二醇、胆甾烷-3 α , 5 α -二醇、胆甾烷-3 β , 5 α -二醇、胆甾烷-3 β , 6 α -二醇、胆甾烷-3 β , 6 β -二醇、胆甾烷-3 β , 22 α -二醇、胆甾烷-3 β , 22 β -二醇、胆甾烷-3 β , 7 α , 8 α -三醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 4 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 4 β -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 20 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 22 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 22 β -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 24 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 24 β -二醇、 Δ^6 -胆甾烯-3 β , 5 α -二醇、 $\Delta^{8(14)}$ -胆甾烯-3 β , 9 α -二醇、 Δ^{11} -胆甾烯-3 α , 24-二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 6-二醇-7-酮、 Δ^5 -胆甾烯-4 α -醇-3-酮、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 4 β , 7 α -三醇、粪甾烷-3 α , 5 β -二醇、粪甾烷-3 β , 5 β -二醇、粪甾烷-3 β , 6 β -二醇、粪甾烷-4 β , 5 β -二醇-3-酮、20 β -羟基-20-异胆甾醇、4 α -羟基-5 α -胆甾烷-3-酮、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -半丁二酸酯、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -半丁二酸酯-6 β -乙酸酯、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -半丁二酸酯-6 β -甲酸酯、胆甾烷-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -硫酸酯、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -磷酸酯、2 β , 3 β , 14 α , 22(R), 25-五羟基胆甾-7-烯-6-酮、胆甾-7-烯-2 β , 3 β , 5 β , 11 α , 14 α , 20(R), 22(R)-七羟基-6-酮、5, 24-胆甾二烯-3 β -醇、5-胆甾烯-3 β , 24, 25-三醇-3 β -乙酸酯、5-胆甾烯-3 β , 24, 25-三醇-3 β , 24-二乙酸酯、5, 25-胆甾二烯-3 β -醇乙酸酯、5-胆甾烯-3 β , 25, 26-三醇-3 β -乙酸酯、5-胆甾烯-3 β , 25, 26-三醇、24, 25(或25, 26)-二羟基胆钙化醇、胆甾-5 α -烷-3 β , 6 α -二醇、胆甾-5 β -烷-3 β , 6 β -二醇、胆甾-5 α -烷-3, 6-二酮、胆甾-5 α -烷-6 β -醇-3-酮、胆甾-5 α -烷-2 α -溴-6 β -醇-3-酮、胆甾烷-3 β , 25-二醇-3 β -乙酸酯、胆甾烷-3 β , 5 α , 25-三醇-3 β -乙酸酯、胆甾烷-3 β , 5 α , 25-三醇、胆甾烷-5 α , 25-二醇-3-酮、胆甾-4-烯-25-醇-3-酮、胆甾-4, 6-二烯-25-醇-3-酮、1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯、1 α , 3 β -二羟基胆甾-6-烯、3 α , 6 α -二羟基-5 β -胆甾烷-24-酮、3 α , 6 α , 24-三羟基-5 β -胆甾烷、3-氯代胆甾-5, 24-二烯、3 β -羟基胆甾-5-烯-24-酮乙酸酯、3-氯代胆甾-5-烯-24-酮、胆甾烷-25-氯-3 β , 22(S)-二醇、胆甾烷-25-氯-3 β , 22(S)-二醇、胆甾烷-25-甲基-3 β , 22-二醇、胆甾烷-25-甲

基-3 β , 22-二醇-3-氢丁二酸酯、胆甾烷-25-甲基-3 β , 22-二醇-双-氢丁二酸酯、1 α , 52-二羟基-26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟胆甾-5-烯、2 β , 3 β , 14 α , 22, 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮、25-羟基-3 β -[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]胆甾-5-烯-24-酮、3 β -[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]胆甾-5-烯-24-酮、25-羟基-24-氧代胆甾醇-3 β -乙酸酯、24-氧代胆甾醇-3 β -乙酸酯、25-羟基-24-氧代胆甾醇、24, 25-二羟基胆甾醇、3 α , 6 α , 25-三羟基-24-氧代-5 β -胆甾烷、1 α , 25-二羟基-24-氧代胆甾醇、1 α , 24, 25-三羟基胆甾醇、3 β -羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、3 β , 25-二羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、3 β -羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、1 α , 3 β -二羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、1 α , 3 β , 25-三羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、24(R)-3 β , 24, 25-三羟基胆甾-5-烯、(24R)-3 β , 24, 25-三羟基胆甾-5-烯、(24R)-1 β , 3 β , 24, 25-四羟基胆甾-5-烯、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-12 α -乙酰氧基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-12 α -乙酰氧基胆甾-8-烯-2 α , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 3 β , 11 β -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-8, 14-二烯-3 β , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-8-烯-2 α , 3 β , 11 β -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-8-烯-3 β , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基胆甾-8-烯-2, 3 β , 11 β , 12 α -四醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 11 β , 12 α -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-8, 14-二烯-2 α , 3 β , 11 β , 12 α -四醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-12 α -乙酰氧基胆甾-8-烯-2-醇-11-酮、单(4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 11 β -二醇)-3 β -丁二酸酯、1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯、1 α , 3 β , 24-三羟基胆甾-5-烯、胆甾-5, 7-二烯-3 β , 23(R), 25-三醇、胆甾-5, 7-二烯-3 β , 23(S), 25-三醇、1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯、1 α , 3 β , 25-三羟基胆甾-5-烯、 Δ^7 -胆甾烯-2 β , 3 β -二醇-6-酮、2 β , 3 β , 14 α , 22(R), 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮、2 β , 3 β , 14 α , 22(S), 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮、胆甾-5-烯-3 β , 22(R, S), 25-三醇、胆甾-5-烯-25-氟-3 β , 22(R, S)-二醇、胆甾-5-烯-25-氟-22(R, S)-醇-3 β -半丁二酸酯、胆甾-5-烯-25-氟-3 β , 22-二醇、胆甾-5-烯-25-氟-22-醇-3 β -半丁二酸酯、3 α , 7 α , 12 α , 24, 25-五羟基粪甾烷、3 α , 7 α ,

- 12 α , 25-四羟基粪甾烷、3 α , 7 α , 25-三羟基粪甾烷、3 α , 7 α , 24, 25-四羟基粪甾烷、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 24 α , 25-五醇、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 24 β , 25-五醇、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 25, 26-五醇、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 25-四醇、1 α , 2 α , 3 β -三羟基胆甾-5, 7-二烯、1 α , 2 α -二羟基-3 β -乙酰氧基胆甾-5-烯、胆甾-5-烯-2 β -氟-1 α , 3 β -二醇、24-环丙基胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇-3-乙酸酯、24-环丙基胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇、24-环丙基胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇-3-氢丁二酸酯、24-环丙基-5 α -胆甾烷-3 β , 22(S)-二醇、胆甾-1, 4, 6-三烯-3-酮、1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯、1 α , 3 β -二羟基-5 α -胆甾烷、1 α , 3 β -二羟基胆甾-5, 7-二烯、1 α , 3 β , 25-三羟基胆甾-5-烯、1 α , 25-二羟基胆甾醇、1 α , 25-二羟基胆甾醇-3-苯甲酸酯、胆甾-5-烯-3 β , 20(S)-二醇、2 β , 3 β , 14 α , 22(R), 25-五羟基胆甾-7-烯-6-酮和胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇、胆甾-5-烯-3 β , 20(S)-二醇、胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇、胆甾-5-烯-3 β , 4 β -二醇、胆甾-5-烯-3 β , 22(R)-二醇和2 β , 3 β , 14 α , 22(R), 25-五羟基胆甾-7-烯-6-酮。

2. 通式 Ib 的化合物作为药物的用途:

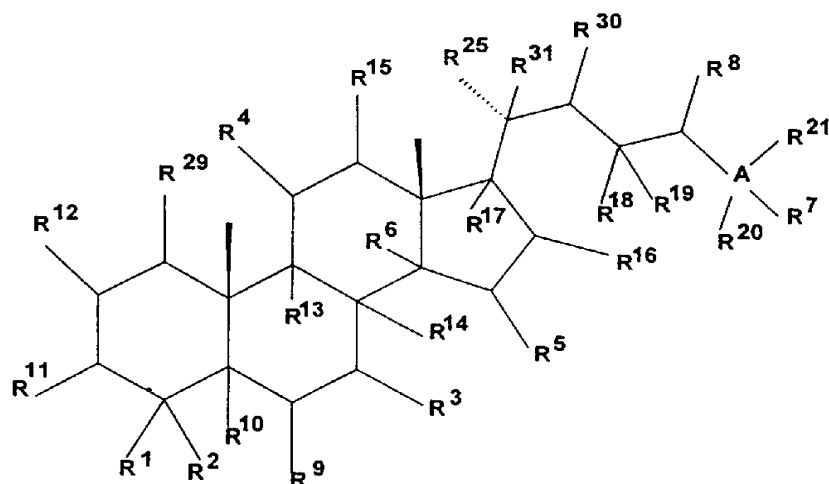


其中 R^1 和 R^2 不同或相同, 条件是: 它们不全是羟基, 选自氢、卤素、羟基和可以被卤素、羟基或氟基取代的带支链或不带支链的 C_1 - C_6 烷基, 或

者其中 R^1 和 R^2 一起代表一个亚甲基或氧, 或者与跟它们相连的碳原子一起形成环丙烷环、环戊烷环或环己烷环; R^3 选自氢、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{26}$, 其中 R^{26} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^3 和 R^9 或 R^{14} 一起代表 R^3 和 R^9 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^4 选自氢、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{27}$, 其中 R^{27} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^4 和 R^{13} 或 R^{15} 一起代表 R^4 和 R^{13} 或 R^{15} 处的碳原子之间的另外一条键; R^5 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、氧和 $=NOR^{22}$, 其中 R^{22} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^5 和 R^6 一起代表 R^5 和 R^6 处的碳原子之间的另外一条键; R^6 选自氢或羟基, 或者 R^6 和 R^5 一起代表 R^5 和 R^6 处的碳原子之间的另外一条键; R^9 是氢、羟基、卤素或氧, 或者 R^9 与 R^3 或 R^{10} 一起代表 R^9 与 R^3 或 R^{10} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{10} 为氢卤素或羟基, 或者 R^{10} 和 R^9 一起代表 R^{10} 和 R^9 处的碳原子之间的另外一条键; R^{11} 选自羟基、可以被选择性取代的烷氧基、酰氧基、磺酰氧基、磷酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{28}$, 其中 R^{28} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{11} 和 R^{12} 一起代表 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{12} 选自氢、羟基、 C_1 - C_3 烷基、乙烯基、 C_1 - C_3 烷氧基和卤素, 或者 R^{12} 与 R^{11} 一起代表 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{13} 是氢、羟基或卤素, 或者 R^{13} 和 R^4 或 R^{14} 一起代表 R^{13} 和 R^4 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{14} 是氢、羟基或卤素, 或者 R^{14} 和 R^3 或 R^6 或 R^{13} 一起代表 R^{14} 和 R^3 或 R^6 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{15} 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧和 $=NOR^{23}$, 其中 R^{23} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{15} 和 R^4 一起代表 R^{15} 和 R^4 处的碳原子之间的另外一条键; R^{16} 选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、氧和 $=NOR^{24}$, 其中 R^{24} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{16} 和 R^{17} 一起代表 R^{17} 和 R^{16} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{17} 是氢或羟基, 或者 R^{17} 与 R^{16} 一起代表 R^{17} 和 R^{16} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{18} 和 R^{19} 都是氢, 或者 R^{18} 和 R^{19} 中的一个是一氢, 而另一个是卤素、羟基或甲氧基, 或者 R^{18} 和 R^{19} 一起代表氧; R^{25} 选自 C_1 - C_4 烷基和羟基甲基, 或者 R^{25} 和 R^{31} 一起代表亚甲基或氧; R^{29} 是氢、卤素、甲基、羟基或氧; R^{30} 是氢、卤素、甲基或羟基; R^{31} 是氢、卤素、甲基、羟基,

- 或者 R^{31} 与 R^{25} 一起代表亚甲基或氧; 而 A 是碳原子或氮原子; 而且当 A 是碳原子时, R^7 选自氢、羟基和卤素; 而 R^8 选自氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基和氧, 或者 R^7 与 R^8 一起代表 R^7 和 R^8 处的碳原子之间的另外一条键; R^{20} 选自 C_1 - C_4 烷基、三氟甲基和 C_3 - C_6 环烷基; R^{21} 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、最多含有三个卤素原子的 C_1 - C_4 卤代烷基、甲氧基甲基、乙酰氧基甲基和 C_3 - C_6 环烷基, 或者 R^{20} 和 R^{21} 与跟它们所处的碳原子一起形成一个 C_3 - C_6 环烷基环; 当 A 是氮原子时, R^7 代表一对孤电子对; 而 R^8 选自氢、羟基、 C_1 - C_4 烷基、氰基和氧; 而 R^{20} 和 R^{21} 独立地为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基; 一般条件是: R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 中的至少一个是羟基, 或者 R^{25} 是羟基甲基, 进一步的一般条件是: R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 不全是羟基, 再进一步的一般条件是: 它不是胆甾- 3β , 5α , 6β -三醇- 3β -半丁二酸酯、胆甾- 3β , 5α , 6β -三醇- 3β -半丁二酸酯- 6β -乙酸酯、胆甾- 3β , 5α , 6β -三醇- 3β -半丁二酸酯- 6β -甲酸酯、胆甾- 3β , 5α , 6β -三醇- 3β -硫酸酯、胆甾- 3β , 5α , 6β -三醇- 3β -磷酸酯、胆甾烷- 3β , 25 -二醇- 3β -乙酸酯、胆甾烷- 3β , 5α , 25 -三醇- 3β -乙酸酯、胆甾烷- 3β , 5α , 25 -三醇、胆甾烷- 5α , 25 -二醇- 3 -酮、胆甾- 4 , 6 -二烯- 25 -醇- 3 -酮、 1α , 3β -二羟基胆甾- 5 -烯、 1α , 3β -二羟基胆甾- 6 -烯、 3α , 6α -二羟基- 5β -胆甾烷- 24 -酮、 3α , 6α , 24 -三羟基- 5β -胆甾烷、 3 -氯代胆甾- 5 , 24 -二烯、 3β -羟基胆甾- 5 -烯- 24 -酮乙酸酯、 3 -氯代胆甾- 5 -烯- 24 -酮、胆甾烷- 25 -氟- 3β , $22(S)$ -二醇、胆甾烷- 25 -氟- 3β , $22(S)$ -二醇、胆甾烷- 25 -甲基- 3β , 22 -二醇、胆甾烷- 25 -甲基- 3β , 22 -二醇- 3 -氢丁二酸酯、胆甾烷- 25 -甲基- 3β , 22 -二醇-双-氢丁二酸酯、 2β , 3β , 14α , 22 , 25 -五羟基- Δ^7 - 5β -胆甾烯- 6 -酮、 $(24R)$ - 3β , 24 , 25 -三羟基胆甾- 5 -烯、 $(24RS)$ - 3β , 24 , 25 -三羟基胆甾- 5 -烯、 $(24R)$ - 1β , 3β , 24 , 25 -四羟基胆甾- 5 -烯、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基- 3β -磺酰氧基- 12α -乙酰氧基胆甾- 8 , 14 -二烯- 2α , 11β -二醇、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基- 3β -磺酰氧基- 12α -乙酰氧基胆甾- 8 -烯- 2α , 11β -二醇、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基- 12α -乙酰氧基胆甾- 8 , 14 -二烯- 2α , 3β , 11β -三醇、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基- 12α -乙酰氧基胆甾- 8 , 14 -二烯- 3β , 11β -二醇、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基- 12α -乙酰氧基胆甾- 8 -烯- 2α , 3β , 11β -三醇、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基- 12α -乙酰氧基胆甾- 8 -烯- 3β , 11β -二醇、 4 , 4 -二甲基- 24 亚甲基胆甾- 8 -

烯-2, 3 β , 11 β , 12 α -四醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基胆甾
 -8, 14-二烯-2 α , 11 β , 12 α -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基胆甾-8, 14-
 二烯-2 α , 3 β , 11 β , 12 α -四醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-
 12 α -乙酰氧基胆甾-8-烯-2-醇-11-酮、单(4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧
 5 基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 11 β -二醇)-3 β -丁二酸酯、胆甾-5, 7-二烯-3 β ,
 23(R), 25-三醇、胆甾-5, 7-二烯-3 β , 23(S), 25-三醇、2 β , 3 β , 14 α ,
 22(R), 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮、2 β , 3 β , 14 α , 22(S), 25-五羟
 基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮、胆甾-5-烯-3 β , 22(R, S), 25-三醇、胆甾-5-烯-25-
 氯-3 β , 22(R, S)-二醇、胆甾-5-烯-25-氯-22(R, S)-醇-3 β -半丁二酸酯、
 10 胆甾-5-烯-25-氯-3 β , 22-二醇、胆甾-5-烯-25-氯-22-醇-3 β -半丁二酸酯、
 3 α , 7 α , 12 α , 24, 25-五羟基粪甾烷、3 α , 7 α , 12 α , 25-四羟基
 粪甾烷、3 α , 7 α , 25-三羟基粪甾烷、3 α , 7 α , 24, 25-四羟基粪甾
 烷、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 24 α , 25-五醇、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α ,
 12 α , 24 β , 25-五醇、5 β -胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 25, 26-五醇、5 β -
 15 胆甾烷-3 α , 7 α , 12 α , 25-四醇、胆甾-5-烯-2 β -氯-1 α , 3 β -二醇、24-
 环丙基胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇-3-乙酸酯、24-环丙基胆甾-5-烯-3 β ,
 22(S)-二醇、24-环丙基胆甾-5-烯-3 β , 22(S)-二醇-3-氢-丁二酸酯、24-环丙
 基-5 α -胆甾烷-3 β , 22(S)-二醇、胆甾-1, 4, 6-三烯-3-酮、1 α , 3 β -二羟
 基胆甾-5-烯、1 α , 3 β -二羟基-5 α -胆甾烷、1 α , 3 β -二羟基胆甾-5, 7-二
 20 烯、1 α , 3 β , 25-三羟基胆甾-5-烯、1 α , 25-二羟基胆甾醇、和 1 α , 25-
 二羟基胆甾醇-3-苯甲酸酯。



- 5 其中 R^1 和 R^2 不同或相同, 条件是: 它们不全是羟基, 选自氢、卤素、羟基和可以被卤素、羟基或氰基取代的带支链或不带支链的 C_1 - C_6 烷基, 或者其中 R^1 和 R^2 一起代表一个亚甲基或氧, 或者与跟它们相连的碳原子一起形成环丙烷环、环戊烷环或环己烷环; R^3 选自氢、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和
- 10 $=NOR^{26}$, 其中 R^{26} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^3 和 R^9 或 R^{14} 一起代表 R^3 和 R^9 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^4 选自氢、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{27}$, 其中 R^{27} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^4 和 R^{13} 或 R^{15} 一起代表 R^4 和 R^{13} 或 R^{15} 处的碳原子之间的另外一条键; R^5 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、
- 15 亚甲基、羟基、甲氧基、氧和 $=NOR^{22}$, 其中 R^{22} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^5 和 R^6 一起代表 R^5 和 R^6 处的碳原子之间的另外一条键; R^6 选自氢或羟基, 或者 R^6 和 R^5 一起代表 R^5 和 R^6 处的碳原子之间的另外一条键; R^9 是氢、羟基、卤素或氧, 或者 R^9 与 R^3 或 R^{10} 一起代表 R^9 与 R^3 或 R^{10} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{10} 为氢卤素或羟基, 或者 R^{10} 和 R^9 一起代表 R^{10}
- 20 和 R^9 处的碳原子之间的另外一条键; R^{11} 选自羟基、可以被选择性取代的烷氧基、酰氧基、磺酰氧基、磷酰氧基、氧、卤素、 C_1 - C_4 烷二基(与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连)和 $=NOR^{28}$, 其中 R^{28} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{11} 和 R^{12} 一起代表 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{12} 选自氢、羟基、 C_1 - C_3 烷基、乙烯基、 C_1 - C_3 烷氧基和卤素, 或者 R^{12} 与 R^{11} 一起代表
- 25 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{13} 是氢、羟基或卤素, 或者 R^{13} 和 R^4 或 R^{14} 一起代表 R^{13} 和 R^4 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{14} 是氢、羟基或卤素, 或者 R^{14} 和 R^3 或 R^6 或 R^{13} 一起代表 R^{14} 和 R^3 或 R^6 或 R^{14} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{15} 选自氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、乙酰氧基、氧和 $=NOR^{23}$, 其中 R^{23} 是氢或 C_1 - C_3 烷基, 或者
- 30 R^{15} 和 R^4 一起代表 R^{15} 和 R^4 处的碳原子之间的另外一条键; R^{16} 选自氢、卤素、 C_1 - C_3 烷基、亚甲基、羟基、甲氧基、氧和 $=NOR^{24}$, 其中 R^{24} 是氢或

C_1 - C_3 烷基, 或者 R^{16} 和 R^{17} 一起代表 R^{17} 和 R^{16} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{17} 是氢或羟基, 或者 R^{17} 与 R^{16} 一起代表 R^{17} 和 R^{16} 处的碳原子之间的另外一条键; R^{18} 和 R^{19} 都是氢, 或者 R^{18} 和 R^{19} 中的一个为氢, 而另一个为卤素、羟基或甲氧基, 或者 R^{18} 和 R^{19} 一起代表氧; R^{25} 选自 C_1 - C_4 烷基和羟基甲基, 或者 R^{25} 和 R^{31} 一起代表亚甲基或氧; R^{29} 是氢、卤素、甲基、羟基或氧; R^{30} 是氢、卤素、甲基或羟基; R^{31} 是氢、卤素、甲基、羟基, 或者 R^{31} 与 R^{25} 一起代表亚甲基或氧; 而 A 是一个碳原子或氮原子; 而且当 A 是碳原子时, R^7 选自氢、羟基和卤素; 而 R^8 选自氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、亚甲基和氧, 或者 R^7 与 R^8 一起代表 R^7 和 R^8 处的碳原子之间的另外一条键; R^{20} 选自 C_1 - C_4 烷基、三氟甲基和 C_3 - C_6 环烷基; R^{21} 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、最多含有三个卤素原子的 C_1 - C_4 卤代烷基、甲氧基甲基、乙酰氧基甲基和 C_3 - C_6 环烷基, 或者 R^{20} 和 R^{21} 与跟它们所处的碳原子一起形成一个 C_3 - C_6 环烷基环; 当 A 是氮原子时, R^7 代表一对孤电子对; 而 R^8 选自氢、羟基、 C_1 - C_4 烷基、氰基和氧; 而 R^{20} 和 R^{21} 独立地为 C_1 - C_4 烷基或 C_3 - C_6 环烷基; 一般条件是: R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 中的至少一个是羟基, 或者 R^{25} 是羟基甲基, 进一步的一般条件是: R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 不全是羟基, 进一步的一般条件是: 它不用于调节减数分裂。

4. 上述通式 Ic 的化合物在制备用于调节哺乳动物减数分裂的药物中的用途。

5. 一种调节哺乳动物生殖细胞减数分裂的方法, 该方法包括以有效量的上述通式 Ic 的化合物向需要这种治疗的生殖细胞给药。

6. 一种方法, 其中通过上述通式 Ic 的化合物向宿主着生殖细胞的哺乳动物给药从而给该细胞使用该化合物。

7. 按照前述两个权利要求中的任意一个的方法, 其中减数分裂被调节的生殖细胞是卵母细胞。

8. 按照前述权利要求中的任意一种的方法, 其中在活体外, 以前述的产品权利要求中的任意一个的化合物向卵母细胞给药。

9. 按照前述权利要求中的任意一种方法, 其中减数分裂被调节的生殖细胞是雄性生殖细胞。

10. 按照前述权利要求中的任意一种方法, 其中通过以前述的产品权利

要求中的任意一个的化合物向睾丸组织活体给药或试管内给药。

说明书

调节减数分裂的化合物

5 发明领域

本发明涉及药理活性的化合物及其作为药物的用途。更具体地说，已研究发现这里所述的甾醇衍生物可用于调节减数分裂。

发明背景

在 L.F. Fieser & M. Fieser 的 Steroids, Reinhold Publishing Corporation, 1967 的主题索引中提到了 5 α -溴代胆甾烷-3 β , 6 β -二醇、7 α -溴代胆甾烷-3 β , 6 α -二醇、7 α -溴代胆甾烷-3 β , 6 β -二醇、7 α -溴代胆甾烷-3 β , 5 α -二醇-6-酮、7 β -溴代胆甾烷-3 β , 5 α -二醇-6-酮、3 β -溴代胆甾烷-2 α -醇、5 α -氯代胆甾烷-3 β , 6 α -二醇、5 α -氯代胆甾烷-3 β , 6 β -二醇、6 β -氯代胆甾烷-3 β , 5 α -二醇、 $\Delta^{7,9(11)}$ -胆甾二烯-3 β , 6 α -二醇、 $\Delta^{7,9(11)}$ -胆甾二烯-3 β , 6 β -二醇、胆甾烷-2 α , 3 α -二醇、胆甾烷-2 α , 3 β -二醇、胆甾烷-2 β , 3 α -二醇、胆甾烷-2 β , 3 β -二醇、胆甾烷-3 α , 4 α -二醇、胆甾烷-3 α , 4 β -二醇、胆甾烷-3 β , 4 β -二醇、胆甾烷-3 α , 5 α -二醇、胆甾烷-3 β , 5 α -二醇、胆甾烷-3 β , 6 α -二醇、胆甾烷-3 β , 6 β -二醇、胆甾烷-3 β , 22 α -二醇、胆甾烷-3 β , 22 β -二醇、胆甾烷-3 β , 7 α , 8 α -三醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 4 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 4 β -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 20 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 22 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 22 β -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 24 α -二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 24 β -二醇、 Δ^6 -胆甾烯-3 β , 5 α -二醇、 $\Delta^{8(14)}$ -胆甾烯-3 β , 9 α -二醇、 Δ^{11} -胆甾烯-3 α , 24-二醇、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 6-二醇-7-酮、 Δ^5 -胆甾烯-4 α -醇-3-酮、 Δ^5 -胆甾烯-3 β , 4 β , 7 α -三醇、粪甾烷-3 α , 5 β -二醇、粪甾烷-3 β , 5 β -二醇、粪甾烷-3 β , 6 β -二醇、粪甾烷-4 β , 5 β -二醇-3-酮和 20 β -羟基-20-异胆甾醇。

在公开号为 1, 183, 079 的德国专利申请的实施例 5 中提到了制备 4 α -羟基-5 α -胆甾烷-3-酮的方法，没有声明该化合物除了作为中间体外还有其它用途。

30 在公开号为 1, 224, 738 的德国专利申请的实施例 1-5 中分别提到了胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -半丁二酸酯、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -半

丁二酸酯-6 β -乙酸酯、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -半丁二酸酯-6 β -甲酸酯、胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -硫酸酯和胆甾-3 β , 5 α , 6 β -三醇-3 β -磷酸酯, 还提到了其中所述的这些化合物可用于治疗动脉硬化。

在公开号为 2, 201, 991C2 的德国专利申请中描述了制备杀虫剂例如 2 β , 3 β , 14 α , 22(R), 25-五羟基胆甾-7-烯-6-酮的方法。

公开号为 2, 236, 778B2 的德国专利申请涉及一种新的杀虫剂即胆甾-7-烯-2 β , 3 β , 5 β , 11 α , 14 α , 20(R), 22(R)-七羟基-6-酮。

在公开号为 2, 409, 971B2 的德国专利申请的实施例 1, 1, 2, 3, 3 和 6 中分别提到了 5, 24-胆甾二烯-3 β -醇、5-胆甾烯-3 β , 24, 25-三醇-3 β -乙酸酯、5-胆甾烯-3 β , 24, 25-三醇-3 β , 24-二乙酸酯、5, 25-胆甾二烯-3 β -醇乙酸酯、5-胆甾烯-3 β , 25, 26-三醇-3 β -乙酸酯和 5-胆甾烯-3 β , 25, 26-三醇, 还提到了其中所述的这些化合物是 24, 25(或 25, 26)-二羟基胆甾化醇的制备技术中很有用的中间体。

在公开号为 2, 453, 648B2 的德国专利申请的第 6 栏中提到了胆甾-5 α -烷-3 β , 6 α -二醇、胆甾-5 β -烷-3 β , 6 β -二醇、胆甾-5 α -烷-3, 6-二酮、胆甾-5 α -烷-6 β -醇-3-酮和胆甾-5 α -烷-2 α -溴-6 β -醇-3-酮用作中间体。

在公开号为 2, 415, 676 的德国专利申请中分别提到了作为化合物 III、IV、X、XI、XII 和 XIII 的胆甾烷-3 β , 25-二醇-3 β -乙酸酯、胆甾烷-3 β , 5 α , 25-三醇-3 β -乙酸酯、胆甾烷-3 β , 5 α , 25-三醇、胆甾烷-5 α , 25-二醇-3-酮、胆甾-4-烯-25-醇-3-酮和胆甾-4, 6-二烯-25-醇-3-酮, 暗示其中所述的这些化合物可能实质上比维生素 D₃ 的作用强。

在公开号为 2, 546, 715A1 的德国专利申请的实施例 1(化合物 V 和 II)中提到了制备 1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯和 1 α , 3 β -二羟基胆甾-6-烯的方法, 暗示其中所述的这些化合物可用作食品添加剂并可用在维生素组合物中。

在公开号为 2, 822, 486A1 的德国专利申请的实施例 3、4、5a 和 6c 及式 VII 中分别提到了 3 α , 6 α -二羟基-5 β -胆甾烷-24-酮、3 α , 6 α , 24-三羟基-5 β -胆甾烷、3-氯代胆甾-5, 24-二烯、3 β -羟基胆甾-5-烯-24-酮乙酸酯和 3-氯代胆甾-5-烯-24-酮, 还提到了其中所述的这些化合物可用作制备链甾醇、其衍生物和其它的活性维生素 D 的中间体。

在公开号为 3, 241, 172A1 的德国专利申请的权利要求 2、3、5、

6 和 7 中分别提到了胆甾烷-25-氟-3 β ， 22(S)-二醇、胆甾烷-25-氟-3 β ， 22(S)-二醇、胆甾烷-25-甲基-3 β ， 22-二醇、胆甾烷-25-甲基-3 β ， 22-二醇-3-氢丁二酸酯和胆甾烷-25-甲基-3 β ， 22-二醇-二氢丁二酸酯，还提到了其中所述的这些化合物抑制 HMGCOA 还原酶的活性和血液中胆甾醇的形成。

在公开号为 3, 390, 016C2 的德国专利申请中，描述了一种制备 1 α , 52-二羟基-26, 26, 26, 27, 27, 27-六氟胆甾-5-烯的方法，还提到了该化合物可以很容易地转变为具有与维生素 D₃ 类似活性的化合物。

在公开号为 123, 767 的丹麦专利申请中提到了一种制备 2 β , 3 β , 14 α , 22, 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮的方法，还提到了该化合物对中枢神经系统有一定的作用。

在公开号为 15, 122B1 的欧洲专利申请的实施例 1、1、4、4、5ii、5(1)、6i、7、7(2)、8iii、8iv、8iv、9iii 和 9iv 中分别提到了 25-羟基-3 β -[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]胆甾-5-烯-24-酮、3 β -[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧基]胆甾-5-烯-24-酮、25-羟基-24-氧代胆甾醇-3 β -乙酸酯、24-氧代胆甾醇-3 β -乙酸酯、25-羟基-24-氧代胆甾醇、24, 25-二羟基胆甾醇、3 α , 6 α , 25-三羟基-24-氧代-5 β -胆甾烷、1 α , 25-二羟基-24-氧代胆甾醇、1 α , 24, 25-三羟基胆甾醇、3 β -羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、3 β , 25-二羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、3 β -羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯、1 α , 3 β -二羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯和 1 α , 3 β , 25-三羟基-24-氧代胆甾-5, 7-二烯。还提到了其中所述的化合物可用作能转变为活性维生素 D₃ 的中间体。

在公开号为 63, 678B₁ 的欧洲专利申请的实施例 1e、3e 和 4f 中分别提到了(24R)-3 β , 24, 25-三羟基胆甾-5-烯、(24RS)-3 β , 24, 25-三羟基胆甾-5-烯和(24R)-1 β , 3 β , 24, 25-4 羟基胆甾-5-烯，还提到了其中所述的化合物可用作制备维生素 D₃ 衍生物的中间体。

在公开号为 322, 036A1 的欧洲专利申请的表 I(1+2)、II(5-9)和 III(11-14)中描述了 4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-12 α -乙酰氧基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-12 α -乙酰氧基胆甾-8-烯-2 α , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-8, 14-二烯-2 α , 3 β , 11 β -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰

氧基胆甾-8, 14-二烯-3 β , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰
氧基胆甾-8-烯-2 α , 3 β , 11 β -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧
基胆甾-8-烯-3 β , 11 β -二醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基胆甾-8-烯-2, 3 β ,
11 β , 12 α -四醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基胆甾-8, 14-二烯-
5 2 α , 11 β , 12 α -三醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基胆甾-8, 14-二烯-2 α ,
3 β , 11 β , 12 α -四醇、4, 4-二甲基-24 亚甲基-3 β -磺酰氧基-12 α -乙酰氧
基胆甾-8-烯-2-醇-11-酮和单(4, 4-二甲基-24 亚甲基-12 α -乙酰氧基胆甾-
8, 14-二烯-2 α , 11 β -二醇)-3 β -丁二酸酯, 还提到了所述的化合物具有消
炎作用。

10 在公开号为 349, 869A2 的欧洲专利申请的实施例 1 和 2 中分别提到
了 1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯和 1 α , 3 β , 24-三羟基胆甾-5-烯, 还提到了
后一化合物可用于生产 α , 24-二羟基-维生素 D₃。

在公开号为 2, 089, 810A 的英国专利申请的实施例 1 中提到了胆
甾-5, 7-二烯-3 β , 23(R), 25-三醇和胆甾-5, 7-二烯-3 β , 23(S), 25-
15 三醇, 还提到了其中所述的化合物应当能用作各种医疗应用中 25-羟基维生
素 D₃ 的替代品。

在公开号为 144, 264 的挪威专利申请的实施例 1 和 3 中分别提到了
1 α , 3 β -二羟基胆甾-5-烯和 1 α , 3 β , 25-三羟基胆甾-5-烯, 还提到了其
中所述的化合物可在兽医领域使用。

20 在公开号为 314, 978 的瑞典专利申请的实施例 3 中描述了用 Δ^7 -胆甾
烯-2 β , 3 β -二醇-6-酮作原料(制备 Δ^7 -粪甾烯-2 β , 3 β , 14-三醇-6-酮)的方
法, 后一化合物具有抵抗杀虫剂变态激素的活性。

在公开号为 330, 883 的瑞典专利申请的实施例 4 和 5 中分别提到了
2 β , 3 β , 14 α , 22(R), 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮和 2 β , 3 β , 14 α ,
25 22(S), 25-五羟基- Δ^7 -5 β -胆甾烯-6-酮, 还提到了其中所述的化合物具有很有
用的药理性能, 但是没有具体指明是那种药理性能。

在公开号为 430, 508 的瑞典专利申请的实施例 5、8、9、11 和 12
中分别提到了胆甾-5-烯-3 β , 22(R, S), 25-三醇、胆甾-5-烯-25-氟-3 β ,
22(R, S)-二醇、胆甾-5-烯-25-氟-22(R, S)-醇-3 β -半丁二酸酯、胆甾-5-烯
30 -25-氟-3 β , 22-二醇和胆甾-5-烯-25-氟-22-醇-3 β -半丁二酸酯, 还提到了其
中所述的化合物具有药理活性, 例如抑制(HMG-CoA)还原酶的活性。

在美国专利号 3, 931, 403 的实施例 I 和 II 中提到了 3α , 7α , 12α , 24, 25-五羟基甾甾烷、 3α , 7α , 12α , 25-四羟基甾甾烷、 3α , 7α , 25-三羟基甾甾烷、 3α , 7α , 24, 25-四羟基甾甾烷、 5β -胆甾烷- 3α , 7α , 12α , 24α , 25-五醇、 5β -胆甾烷- 3α , 7α , 12α , 24β , 25-五醇、 5β -胆甾烷- 3α , 7α , 12α , 25, 26-五醇和 5β -胆甾烷- 3α , 7α , 12α , 25-四醇, 还提到了其中所述的化合物可用于制备具有抗菌、抗生和抑菌性能的组合物。

在美国专利号 4, 011, 250 的实施例 1 和 3 中分别描述了作为中间体的 1α , 2α , 3β -三羟基胆甾-5, 7-二烯和 1α , 2α -二羟基- 3β -乙酰氧基胆甾-5-烯。

在美国专利号 4, 254, 045 中提到了作为化合物 3 的胆甾-5-烯- 2β -氟- 1α , 3β -二醇, 还提到了其中所述的化合物具有类似维生素 D 的活性。

在美国专利号 4, 329, 295 的实施例 3-6 中分别描述了制备 24-环丙基胆甾-5-烯- 3β , 22(S)-二醇-3-乙酸酯、24-环丙基胆甾-5-烯- 3β , 22(S)-二醇、24-环丙基胆甾-5-烯- 3β , 22(S)-二醇-3-氢-丁二酸酯和 24-环丙基- 5α -胆甾烷- 3β , 22(S)-二醇, 还提到了其中所述的化合物能抑制 HMG-CoA 还原酶的活性。

在美国专利号 4, 670, 190 的实施例 1a, 1c, 2b', 3c, 4c, 9b 和 9c 中分别描述了胆甾-1, 4, 6-三烯-3-酮、 1α , 3β -二羟基胆甾-5-烯、 1α , 3β -二羟基- 5α -胆甾烷、 1α , 3β -二羟基胆甾-5, 7-二烯、 1α , 3β , 25-三羟基胆甾-5-烯、 1α , 25-二羟基胆甾醇和 1α , 25-二羟基胆甾醇-3-苯甲酸酯, 还提到了其中所述的化合物具有医疗用途。

其它已知的化合物是胆甾-5-烯- 3β , 20(S)-二醇(Sigma, St. Louis, Mo, USA, Cat. No. H6378)、胆甾-5-烯- 3β , 22(S)-二醇(Sigma, St. Louis, Mo, USA, Cat. No. H5884)、胆甾-5-烯- 3β , 4β -二醇(Steraloid Inc., Wilton, NH, USA, Cat. No. C6410, Batch L 1066)、胆甾-5-烯- 3β , 22(R)-二醇(Sigma, St. Louis, Mo, USA, Cat. No. H9384)和 2β , 3β , 14α , 22(R), 25-五羟基胆甾-7-烯-6-酮。

上述文献中没有提到能调节减数分裂的化合物, 在此通过参考文献引入上述这些文献的内容。

减数分裂是生殖细胞所独有的基本活动, 是性复制的基础。减数分裂

包括两次减数的分裂。在第一次分裂期间，在染色体对分离成两个子代细胞之前，母系基因和父系基因之间发生交换。这些子细胞只含有半数(1n)的染色体和 2c DNA。第二次减数分裂进行时不发生 DNA 的合成，因此这次分裂形成了只含有 1c DNA 的单倍体生殖细胞。

5 雄性生殖细胞和雌性生殖细胞的减数分裂活动相似，但是产生卵子和精子的时间顺序和分化过程迥然不同。所有的雌性生殖细胞在生命的早期、通常是在出生前进入第一次减数分裂的前期，但是以后在成熟后排卵前的前期(dictyate 态)都被阻止为卵母细胞。因此，从生命的早期开始，雌性就有卵母细胞的库存，从该库存中支取卵母细胞直到该库存被耗尽。雌
10 性的减数分裂只有在受精并且一个生殖细胞只产生一个卵子和两个流产的极体后才进行完全。相比之下，在整个生命期间，只有一些雄性生殖细胞从青春期成熟进入减数分裂，留下了占主要数量的生殖细胞。雄性细胞的减数分裂一旦开始就没有显著延迟地进行下去并产生 4 个精子。

对有关控制雄性和雌性减数分裂启动的机制了解得很少。在卵母细胞
15 中，新的研究表明，卵泡嘌呤、泛黄嘌呤或腺嘌呤可能负责阻止减数分裂(Downs, S.M. 等人, *Dev Biol* 82(1985)454-458; Eppig, J.J.等人, *Dev Biol* 119(1986)313-321; 和 Downs, S.M. *Mol Reprod Dev* 35(1993)82-94)。Byskov 等人第一次描述了在胎鼠性腺的培养体系中存在控制扩散性减数分裂的物质(Byskov, A.G.等人, *Dev Biol* 52(1976)193-200)。发生减数分裂
20 时，胎鼠卵巢分泌活化减数分裂的物质(MAS)，从形态分化的含有休眠的不发生减数分裂的睾丸中释放抑制减数分裂的物质(MPS)，这暗示 MAS 和 MPS 的相对浓度调节了雄性和雌性生殖细胞中减数分裂的开始、阻止和发生(Byskov, A.G.等人, *The Physiology of Reproduction*(Knobil, E. 和 Neil, J.D., Raven Press, New York(1994))。很清楚，如果能调节减数分
25 裂，就能控制复制。最近一篇文章(Byskov, A.G.等人, *Nature* 374(1995), 559-562)描述了从牛睾丸和人卵泡液中分离出了某些能活化卵母细胞减数分裂的胆甾醇，不幸的是，这些胆甾醇不那么稳定，因此如果能得到较稳定的活化减数分裂的化合物将会极大地方便利用这个有趣的发现。

在 WO96/27658 中描述了已知能激发减数分裂并与本发明申请要求保
30 护的化合物不同的化合物。

与已知的化合物相比，本发明中所述的化合物有多个优点。

途。

在本发明的再另一方面，涉及上述式 Ic 的化合物或其酯在抑制卵母细胞、特别是哺乳动物卵母细胞、更特别是人类卵母细胞的减数分裂中的用途。

5 在本发明的还有另一方面，涉及上述式 Ic 的化合物或其酯在调节雄性生殖细胞、特别是哺乳动物雄性生殖细胞、更特别是人类雄性生殖细胞的减数分裂中的用途。

在本发明的再有另一方面，涉及上述式 Ic 的化合物或其酯在激发雄性生殖细胞、特别是哺乳动物雄性生殖细胞、更特别是人类雄性生殖细胞的减数分裂中的用途。

在本发明的又有另外一个方面，涉及上述式 Ic 的化合物或其酯在抑制雄性生殖细胞、特别是哺乳动物雄性生殖细胞、更特别是人类雄性生殖细胞的减数分裂中的用途。

15 本发明也还有另一个方面，涉及一种调节哺乳动物生殖细胞减数分裂的方法，该方法包括使用有效量的上述式 Ic 的化合物或其酯给需要这种治疗的生殖细胞。

本发明再有一个方面，涉及一种调节哺乳动物生殖细胞减数分裂的方法，其中对宿主着所述细胞的哺乳动物使用上述式 Ic 化合物或其酯从而将该化合物用到生殖细胞中。

20 本发明的还有一个方面涉及一种利用上述式 Ic 的化合物或其酯调节生殖细胞减数分裂的方法，其中生殖细胞是卵母细胞。

本发明的另一个方面涉及一种调节卵母细胞减数分裂的方法，其中以上述式 Ic 的化合物或其酯在活体外向该卵母细胞给药。

25 本发明的另一个方面涉及一种调节雄性生殖细胞减数分裂的方法，其中以上述式 Ic 的化合物或其酯向该生殖细胞给药。

本发明的另一个方面涉及一种方法，该方法是通过将上述式 Ic 的化合物或其酯在活体或试管内向含有未成熟细胞的睾丸组织给药来产生成熟的雄性生殖细胞。

发明的详细描述

30 优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 都是氢的化合物。
其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 中的一个为氢，而

另一个是甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 都是甲基的化合物。

5 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 是带支链或不带支链的选择性地被卤素、羟基或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^2 是带支链或不带支链的选择性地被卤素、羟基或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 是羟基， R^2 选自氢和带支链或不带支链的选择性地被卤素、羟基或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基。

10 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^2 是羟基， R^1 选自氢和带支链或不带支链的选择性地被卤素、羟基或氰基取代的 C_1 - C_6 烷基。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 一起代表亚甲基的化合物。

15 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子一起形成一个环丙烷环的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子一起形成一个环戊烷环的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^1 和 R^2 与和它们相连的碳原子一起形成一个环己烷环的化合物。

20 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是亚甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是甲氧基或乙酰氧基的化合物。

25 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是 $=NOH$ 的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是 $=NOR^{26}$ 的化合物，其中 R^{26} 是 C_1 - C_3 烷基。

30 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 是与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连的羟基和 C_1 - C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 与 R^9 一起代表 R^3 和 R^9 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^3 与 R^{14} 一起代表 R^3 和 R^{14} 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

5 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是亚甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是甲氧基或乙酰氧基的

10 化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是 $=NOH$ 的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是 $=NOR^{27}$ 的化合物，其中 R^{27} 是 C_1-C_3 烷基。

15 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 是与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连的羟基和 C_1-C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 与 R^{13} 一起代表 R^4 和 R^{13} 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^4 与 R^{15} 一起代表 R^4 和 R^{15}

20 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是 C_1-C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是亚甲基的化合物。

25 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是甲氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是 $=NOH$ 的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 是 $=NOR^{22}$ 的化合物，其

30 中 R^{22} 是 C_1-C_3 烷基。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^5 与 R^6 一起代表 R^5 和 R^6

处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^6 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^6 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^6 与 R^{14} 一起代表 R^6 和 R^{14}

5 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^9 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^9 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^9 是氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^9 是羟基的化合物。

10 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^9 与 R^{10} 一起代表 R^9 和 R^{10}

处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{10} 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{10} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{10} 是羟基的化合物。

15 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是烷氧基、芳基烷氧基、
烷氧基烷氧基或烷酰氧基烷基而且每个基团最多含有 10 个碳原子、优选最
多含有 8 个碳原子的化合物。

20 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是 C_1 - C_4 烷氧基的化合
物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是甲氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是乙氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是 CH_3OCH_2O -的化合
物。

25 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是新戊酰氧基甲氧基的
化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是从含有 1-20 个碳原
子的羧酸衍生得到的酰氧基的化合物。

30 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是选自乙酰氧基、苯甲
酰氧基、新戊酰氧基、丁酰氧基、烟酰氧基、异烟酰氧基、半丁二酰氧基、
半戊二酰氧基、丁基氨基甲酰基氧基、苯基氨基甲酰基氧基、丁氧基羰基

氧基、叔丁氧基羰基氧基和乙氧基羰基氧基的酰氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是磺酰氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是磷酰氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是氧的化合物。

5 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是 $=NOH$ 的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是 $=NOR^{28}$ 的化合物，其中 R^{28} 是 C_1-C_3 烷基。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是卤素的化合物。

10 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 是与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连的羟基和 C_1-C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{11} 与 R^{12} 一起代表 R^{11} 和 R^{12} 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{12} 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{12} 是羟基的化合物。

15 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{12} 是 C_1-C_3 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{12} 是 C_1-C_3 烷氧基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{12} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{13} 是氢的化合物。

20 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{13} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{13} 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{13} 与 R^{14} 一起代表 R^{13} 和 R^{14} 处的碳原子之间另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{14} 是氢的化合物。

25 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{14} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{14} 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{15} 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{15} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{15} 是 C_1-C_4 烷基的化合物。

30 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{15} 是亚甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{15} 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{25} 是 C_1 - C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{25} 与 R^{31} 一起代表亚甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{25} 与 R^{31} 一起代表氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{29} 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{29} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{29} 是甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{29} 是羟基的化合物。

10 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{29} 是氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{30} 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{30} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{30} 是甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{30} 是羟基的化合物。

15 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{31} 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{31} 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{31} 是甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 R^{31} 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是一个碳原子的化合物。

20 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^7 是氢的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^7 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^7 是卤素的化合物。

25 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^7 与 R^8 一起代表 R^7 和 R^8 处的碳原子之间的另外一条键的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^8 是氢的化合物。

30 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^8 是 C_1 - C_4 烷基的化合物。



其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R⁸ 是亚甲基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R⁸ 是氧的化合物。

5 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R⁸ 是氟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R⁸ 是卤素的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R⁸ 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R^{20} 是 C_1 - C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R²⁰ 是三氟甲基的化合物。

15 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R^{20} 是 C_3 - C_6 环烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R^{21} 是 C_1 - C_4 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R^{21} 是 C_1 - C_4 羟基烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R²¹ 是最多含有 3 个卤素原子的 C₁-C₄ 卤代烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R^{21} 是甲氧基甲基或乙酰氧基甲基的化合物。

25 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子, 而 R^{21} 是 C_3 - C_6 环烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是碳原子，而 R^{20} 和 R^{21} 与和它们相连的碳原子一起形成 C_3 - C_6 环烷基环，优选为环丙基环、环戊基环或环己基环的化合物。

30 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是氮原子的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是氮原子，而 R⁸ 是氢的

化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是氮原子，而 R⁸ 是羟基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是氮原子, 而 R⁸ 是 C₁-C₄ 烷基的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是氮原子，而 R⁸ 是氧的化合物。

其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中 A 是氮原子，而 R²⁰ 和 R²¹ 独立地选自 C₁-C₄ 烷基、环丙基、环戊基和环己基的化合物。

10 其它优选的式 Ia、Ib 和 Ic 的化合物是其中第 17 位的长侧链位于 β 位的化合物。

应当明白，上述优选的取代基可以以任意方式相互组合。

在所附的权利要求书中提到了更优选的实施方式。

15 本发明的说明书和权利要求书中所用的术语 C₁-C₃ 烷基代表含有 1-3 个碳原子的烷基，其优选的例子是甲基、乙基和丙基，更优选的例子是甲基和乙基。相似地，术语 C₁-C₄ 烷基代表含有 1-4 个碳原子的烷基，其优选的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基和丁基，更优选的例子是甲基和乙基。

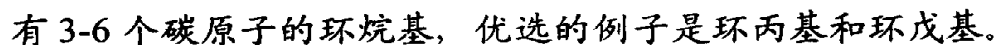
20 术语 C₁-C₆ 烷基代表含有 1-6 个碳原子的烷基，其优选的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基和己基，更优选的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基，更为优选的例子是甲基和乙基。

本发明的说明书和权利要求书中所用的术语 C₁-C₃ 烷氧基代表含有 1-3 个碳原子的烷氧基，其优选的例子是甲氧基、乙氧基和丙氧基，更优选的例子是甲氧基和乙氧基。

本发明的说明书和权利要求书中所用的术语卤素优选代表氟和氯，更
25 优选代表氟。

本发明的说明书和权利要求书中所用的术语 C₁-C₄ 烷二基代表含有支链或不含有支链的去掉了两个氢原子的烷烃。从式 I 可以看到, 在这些烷二基中, 两个游离键与胆甾醇骨架的同一个碳原子相连。烷二基的一般用语被认为是烷叉基(alkylidene)和亚烷基(alkylene)。优选的烷二基的例子是亚甲基、亚乙基、亚丙基、丙叉基、异丙叉基、仲丁叉基和 1, 4-亚丁基。

本发明的说明书和权利要求书中所用的术语 C₃-C₆ 环烷基代表环中含



本发明的说明书和权利要求书中所用的术语酰氧基代表含有一个被选择性取代的并通过一个羰基氧基连接的 C_1-C_6 烷基或苯基的一价取代基, 例如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、新戊酰氧基、戊酰氧基、苯甲酰基等。

权利要求 1 的化合物分子中含有几个手性中心, 因此存在几个异构体, 所有这些异构体及其混合物都在本发明的保护范围内。

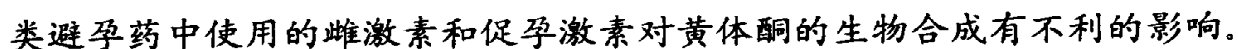
通式 I 的化合物可以按照与已知化合物相似的制备方法制备。因此, 式 I 的化合物的合成可以按照胆甾醇和胆甾醇类似物的综述文献中描述的很成熟的合成路线进行。下列书可以用作合成的关键原始资料: L.F. Fieser & M. Fieser 的 Steroids: Reinhold Publishing Corporation, NY 1959; Rood 的 Chemistry of Carbon Compounds(S. Coffrey 编): Elsevier Publishing Company, 1971; 以及特别是 Dictionary of Steroids(R.A. Hill、D.N. Kirk、H.L.J. Makin 和 G.M. Murphy 编): Chapman & Hall。其中最后一本书包含广泛的覆盖了 1990 年以前的原始文献的索引目录。包括最后提到的引用在内的所有这些书通过参考文献引入。

本发明的化合物将影响卵母细胞和雄性生殖细胞的减数分裂。

自然界中存在能诱导减数分裂的物质已经公知有一些时间了，然而一直到最近还不知道能诱导减数分裂的物质的本体。

影响减数分裂的可能性是多方面的。按照本发明的一种优选的实施方式，权利要求 1 的化合物或其酯可用于激发减数分裂。按照本发明的另一种优选的实施方式，权利要求 1 的化合物或其酯可用于激发人类的减数分裂。因此，权利要求 1 的化合物或其酯可望用作新的生育调节剂，而没有迄今为止所已知的使用以雌激素和/或促孕激素为基础的激素类避孕药通常对体细胞产生的副作用。

用作雌性避孕药时，可以服用诱导减数分裂的物质使还在生长卵泡的卵母细胞在排卵产生促性腺激素高峰前、在成熟前诱发减数分裂。例如可以在妇女的前次月经停止后一星期诱导发生减数分裂。排卵时，得到的过成熟的卵母细胞最有可能不被受精。正常的月经周期不可能受到影响。因此，重要的是，注意到在培养的人类粒膜细胞(卵泡的体细胞)中，黄体酮的生物合成不受存在的诱导减数分裂的物质的影响，而迄今为止所用的激素



5

10

15

20

25

30

20

- 3 β , 15 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 15 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 16 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 16 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 17 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 17 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (20R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (20S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 21-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (22R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (22S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (23R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (23S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (24R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , (24S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 25-二醇、(25S)-4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3 β , 26-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 1 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 1 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 2 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 2 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 7 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 7 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 11 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 11 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 12 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 12 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 15 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 15 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 16 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 16 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 17 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 17 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , (20R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , (20S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 21-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , (22R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , (22S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , (23R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , (23S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 α , 26-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 1 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 1 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 2 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 2 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 7 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 7 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 11 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 11 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 12 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾

- 5, 24-二烯-3 β , 12 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 15 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 15 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 16 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 16 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 17 β -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 17 α -二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , (20R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , (20S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 21-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , (22R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , (22S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , (23R)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , (23S)-二醇、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3 β , 26-二醇、螺[胆甾-5-烯-3 α , 7 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 7 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 11 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 11 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 12 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 12 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 15 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 15 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 16 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 16 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 17 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 17 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (20R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (20S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 21-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (22R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (22S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (23R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (23S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (24R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , (24S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 25-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[(25R)-胆甾-5-烯-3 α , 26-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[(25S)-胆甾-5-烯-3 α , 26-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 7 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 α , 7 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 11 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 11 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 12 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 12 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 15 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 15 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 16 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 16 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 17 β -二醇-4,

1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 17 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (20R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (20S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 21-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (22R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (22S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (23R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (23S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (24R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , (24S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3 β , 25-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[(25R)-胆甾-5-烯-3 β , 26-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[(25S)-胆甾-5-烯-3 β , 26-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 7 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 7 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 11 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 11 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 12 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 12 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 15 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 15 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 16 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 7 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 7 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , (20R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , (20S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 21-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , (22R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , (22S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , (23R)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , (23S)-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 α , 26-二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 7 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 7 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 11 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 11 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 12 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 12 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 15 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 15 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 16 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 16 α -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β , 17 β -二醇-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3 β ,

- 胆甾-5-烯-22-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5-烯-23-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5-烯-24-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-1-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-2-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-7-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-11-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-12-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-15-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-16-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-22-酮、4, 4-二甲基-3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-23-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-1-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-2-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-7-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-11-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-12-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-15-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-16-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-22-酮、4, 4-二甲基-3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-23-酮、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-7-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-11-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-12-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-15-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-16-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-22-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-23-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5-烯-24-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-7-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-11-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-12-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-15-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-16-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-22-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-23-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5-烯-24-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-7-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-11-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-12-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-15-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-16-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-22-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-7-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-11-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-12-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-15-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-16-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[3 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-22-酮-4, 1'-环丙烷]、4, 4-二甲基胆

- 甾-5-烯-1, 3-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3, 7-二酮、4, 4-二甲基胆
甾-5-烯-3, 11-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3, 12-二酮、4, 4-二甲基
胆甾-5-烯-3, 15-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3, 16-二酮、4, 4-二甲
基胆甾-5-烯-3, 22-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5-烯-3, 23-二酮、4, 4-
5 二甲基胆甾-5-烯-3, 24-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-1, 3-二
酮、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3, 7-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5,
24-二烯-3, 11-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3, 12-二酮、4,
4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3, 15-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-
3, 16-二酮、4, 4-二甲基胆甾-5, 24-二烯-3, 22-二酮、4, 4-二甲基
10 胆甾-5, 24-二烯-3, 23-二酮、螺[胆甾-5-烯-3, 7-二酮-4, 1'-环丙烷]、
螺[胆甾-5-烯-3, 11-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3, 12-二酮-4,
1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3, 15-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3,
16-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3, 22-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆
甾-5-烯-3, 23-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5-烯-3, 24-二酮-4, 1'-环
15 丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3, 7-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-
二烯-3, 11-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3, 12-二酮-4,
1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3, 15-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5,
24-二烯-3, 16-二酮-4, 1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3, 22-二酮-4,
1'-环丙烷]、螺[胆甾-5, 24-二烯-3, 23-二酮-4, 1'-环丙烷]、4, 4-二甲
20 基-1 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-1 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-
二甲基-2 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-2 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮、
4, 4-二甲基-7 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-7 α -羟基胆甾-5-烯-3-
酮、4, 4-二甲基-11 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-11 α -羟基胆甾-
5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-12 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-12 α -羟基
25 胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-15 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-
15 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-16 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-
二甲基-16 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-17 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮、
4, 4-二甲基-17 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-(20R)-羟基胆甾-5-
烯-3-酮、4, 4-二甲基-(20S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-21-羟基
30 胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-(22R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-
(22S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4, 4-二甲基-(23R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4,

- 4-二甲基-(23S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4，4-二甲基-(24R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4，4-二甲基-(24S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4，4-二甲基-25-羟基胆甾-5-烯-3-酮、4，4-二甲基-1 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-1 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-2 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-2 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-7 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-7 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-11 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-11 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-12 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-12 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-15 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-15 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-16 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-16 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-17 β -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-17 α -羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-(20R)-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-(20S)-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-21-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-(22R)-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-(22S)-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-(23R)-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-(23S)-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、4，4-二甲基-26-羟基胆甾-5，24-二烯-3-酮、螺[7 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[7 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[11 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[11 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[12 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[12 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[15 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[15 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[16 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[16 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[17 β -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[17 α -羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(20R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(20S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[21-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(22R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(22S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(23R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(23S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(24R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[(24S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]、螺[25-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4，1'-环丙烷]

烷]、螺[(25R)-26-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(25S)-26-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[7 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[7 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[11 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[11 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[12 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[12 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[15 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[15 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[16 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[16 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[17 β -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[17 α -羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(20R)-羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(20S)-羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[21-羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(22R)-羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(22S)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(23R)-羟基胆甾-5-烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]、螺[(23S)-羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]和螺[26-羟基胆甾-5, 24-二烯-3-酮-4, 1'-环丙烷]。

药物组合物

包含权利要求 1 的化合物或其酯的药物组合物还可以含有载体、稀释剂、吸收增强剂、防腐剂、缓冲剂、用于调节渗透压的试剂、片剂崩解剂和本领域常用的其它组分。固体载体的例子是碳酸镁、硬脂酸镁、糊精、乳糖、糖、滑石、明胶、果胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡和可可油。

液体组合物包括无菌的溶液、悬浮液和乳液。这种液体组合物适用于针剂或与体外和试管内受精有关用途。液体组合物可以含有本领域中常用的其它成分，其中一些已经在上文提到了。

另外，用于皮下给药的本发明的化合物可以以片状形式提供，用于鼻腔给药的组合物可以以液体或粉末鼻腔喷雾剂形式提供。

本发明的化合物的用量将由医生决定，并且特别依赖于所用的特定化合物，依赖于给药方式和使用目的。

权利要求 1 的化合物及其酯可以用已知的方法合成。

通过下列实施例可以对本发明作进一步说明，然而不应当把实施例解

释为对保护范围的限定。前面说明书和下列实施例中公开的特征可以以任意方式组合，成为以各种方式实现本发明的材料。

实施例

实施例 1

- 5 在卵母细胞试验中，进行胆甾-5-烯-3 β ，4 β -二醇作为减数分裂活化物质的试验。

动物

- 10 从重量为 13-16g 在受控光照和温度下饲养的未成熟雌性小鼠 (C57BI/6J $\times$ DBA/2J F1-杂种，Bomholtgaard，Denmark)得到卵母细胞。给小鼠腹膜内注射 0.2ml 的促性腺激素(Gonal-F. Serono，Solna，Sweden，含有 20 IU FSH，另外，Puregon，Organon，Swords，Ireland，含有 20 IU FSH)，48 小时后，通过断头杀死动物。

卵母细胞的收集和培养

- 15 把卵巢解剖出来，并在 Hx-介质(见下面)中，在立体显微镜下，通过用一对 27 规针手工刺破卵泡而分离出卵母细胞。把具有完整胚泡的球形卵母细胞分成卵丘包裹的卵母细胞(CEO)和裸露的卵母细胞(NO)并置于添加了 3mM 次黄嘌呤(Sigma Cat. No. H-9377)、8mg/ml 人血清蛋白(HSA，State Serum Institute，Denmark)、0.23mM 丙酮酸(Sigma Cat. No. S-8636)、2mM 谷氨酰胺(Fow Cat. No. 16-801)、100IU/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素(Fow Cat. No. 16-700) α -最小必要介质(不含有核糖核苷酸的 α -MEM，Gibco BRL，Cat. No. 22561)中，该介质被称为 Hx-介质。

- 20 把卵母细胞在 Hx-介质中洗涤 3 次，把大小均匀的卵母细胞分成 CEO 和 NO 组。CEO 和 NO 在 4-孔的多孔盘(Nuncclon，Denmark)中培养，其中每孔含有 0.4ml 的 Hx-介质和 35-45 个卵母细胞。通常在进行试验培养物试验的同时，进行一组对照(即在没有加入试验化合物的 Hx-介质中培养的 35-45 个卵母细胞)试验。试验培养物是按照下表所示用不同浓度的试验化合物配制成的。

在 37 $^{\circ}$ C 和 100%的湿度及含有 5%CO₂ 的空气下进行培养，培养时间为 22-24 小时。

- 30 检查卵母细胞

在培养的末期，用立体显微镜或具有微分干涉对比设备的内翻式显微

镜计数含有胚泡(GV)或胚泡破裂(GVB)的卵母细胞的数目和含有极体(PB)的卵母细胞的数目。计算试验培养物中含有 GVB 的卵母细胞占卵母细胞总数的百分数和含有 PB 的卵母细胞占卵母细胞总数的百分数, 并与对照组培养物比较。

- 5 用胆甾-5-烯-3 β , 4 β -二醇活化卵母细胞的减数分裂: 化合物来源: Steraloids Inc., Wilton, NH, USA, 目录号: C 6410, 批号: L1066。结果如下表所示:

NO:

%GVB	%PB	试验浓度 μ M
18.6	1.7	对照
50.2	17.2	7.0

- 10 CEO:

%GVB	%PB	试验浓度 μ M
27.0	10.8	对照
44.4	25.9	7.0

如上表所示, 胆甾-5-烯-3 β , 4 β -二醇诱导了在试管中培养的裸卵母细胞和卵丘包裹的卵母细胞的减数分裂。

实施例 2

- 15 在卵母细胞试验中, 试验化合物对减数分裂的抑制作用。

- 按照与实施例 1(见上文)中所述同样的方法从未成熟的 FSH 处理的雌性小鼠得到胚泡(GV)卵母细胞。卵母细胞在 Hx-介质中冲洗三次, 把大小均匀的卵母细胞分成 CEO 和 NO 组。以前已经显示 4, 4-二甲基胆甾-8, 14, 24-三烯-3 β -醇(FF-MAS)能诱导试管中 CEO 和 NO 的减数分裂(Byskov, A.G.等人, Nature 374(1995)559-562)。在 4-孔的多孔盘(Nuncclon, Denmark)中, 使 CEO 和 NO 在添加了 0.7-7.0 μ M FF-MAS 的 Hx-介质中与不同浓度的试验化合物共同培养, 其中每个孔含有 0.4ml 的 Hx-介质和 35-45 个卵母细胞。通常在进行添加了不同浓度的试验化合物的试验培养物试验的同时, 进行一组对照(即在没有加入试验化合物的含有 FF-MAS 的 Hx-介质中培养的 35-45 个卵母细胞)试验。试验培养物是按照下表所示用不同浓度的试验

化合物配制成的。

用胆甾-5-烯-3 β , (22R)-二醇(以下称为“22R”)抑制卵母细胞减数分裂的试验结果如下表所示:

NO:

%GVB	%PB	FF-MAS 浓度 μ M	22R 浓 度 μ M	浓度比 FF- MAS:22R
19.5	9.5	1.2	-	对照
4.6	0	1.2	25	1:20
33.0	7.8	0.7	-	对照
16.9	0	0.7	13	1:19
2.9	0	0.7	25	1:36

5

CEO:

%GVB	%PB	FF-MAS 浓度 μ M	22R 浓 度 μ M	浓度比 FF- MAS:22R
21.7	10.8	0.7	-	对照
6.9	3.4	0.7	25	1:36
39.0	18.9	7	-	对照
21	3.5	7	12.5	1:2

从表中可以看出, 22R 以剂量相关方式拮抗 FF-MAS 诱导的减数分裂的发生。

10 本发明可以按照其它不偏离本发明实质或基本特征的形式或方式实施, 因此本发明的说明书从各方面来说都应当被认为是说明性的, 而不会限制本发明所附的权利要求书所指定的保护范围在等同意义和范围内的任何变化都包括在本发明中。

实施例 3

15 4, 4-二甲基胆甾-5, 8-二烯-3-酮

按照文献[J. Lip. Res. 37, 1529, (1996)]中所述的方法引入 D-8 双键。根据文献的方法, 按照 3 步法制备胆甾-5, 8-二烯-3 β -醇, 用经典的 Oppenauer 氧化反应[Hev. Chim. Acta 22, 1178(1939)]把该醇氧化, 得到胆甾-4, 8-二烯-3-酮, 该酮用作下列某些化合物的原料。

- 5 把叔丁酸钾(550mg)溶于 13ml 45 °C 的叔丁醇中, 滴加胆甾-4, 8-二烯-3-酮(470 mg)溶于 1.5ml 四氢呋喃的溶液。10 分钟后, 加入碘甲烷(0.63ml), 搅拌反应混合物 1 小时。用水处理, 柱色谱纯化后, 分离出 4, 4-二甲基-胆甾-5, 8-二烯-3-酮(310 mg)。

¹H-NMR(CDCl₃): δ =0.64 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.04 (s, 3H, H-19); 1.24 (s, 3H, 4-CH₃); 1.29 (s, 3H, 4-CH₃); 2.63 (m, 2H, H-7); 5.69 (t, J=3 Hz, 1H, H-6). C₂₉H₄₆=MW (分子量): 410.684.

实施例 4

- 15 4, 4-二甲基胆甾-5, 8-二烯-3 β -醇

在室温下, 在 2ml 四氢呋喃中, 用氢化铝锂(5mg)还原 4, 4-二甲基-胆甾-5, 8-二烯-3-酮(100 mg)。把溶液搅拌 1 小时, 用水处理, 柱色谱纯化后, 分离出 4, 4-二甲基-胆甾-5, 8-二烯-3 β -醇(60 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.63 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (s $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.12 (s, 3H, H-19); 1.15 (s, 3H, 4-CH₃) 1.21 (s, 3H, 4-CH₃); 2.56 (m, 2H, H-7); 3.82 (dd, J=10 Hz, J=5 Hz, 1H H-3); 5.75 (t, J=3 Hz, 1H, H-6). C₂₉H₄₈O, MW: 412.700.

- 25 实施例 5

胆甾-5, 8-二烯-3 β -基乙酸酯

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.64 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.20 (s, 3H, H-19); 2.03 (s, 3H, 3-Oac) 2.28 (m, 2H, H-4); 2.53 (m, 2H, H-7); 4.61 (m, 1H, H-3); 5.45 (m, 1H, H-6). C₂₉H₄₆O₂, MW: 426.683. J. Lipid Res. 37, 1529, (1996).

实施例 6

5 β -胆甾-8-烯-3 β , 5 β -二醇

按照与文献方法[J. Med. Chem. 39, 5092(1996)]类似的方法使胆甾-5, 8-二烯-3-酮环氧化, 得到 4 α , 5-环氧-5 α -胆甾-8-烯-3-酮, 按照下述方法还原该化合物:

把 4 α , 5-环氧-5 α -胆甾-8-烯-3-酮(75mg)溶于 3ml 四氢呋喃中, 在室温下加入氢化铝锂(30mg). 搅拌反应混合物 15 分钟, 用水处理, 柱色谱纯化后, 分离出 5 β -胆甾-8-烯-3 β , 5 β -二醇(19 mg)和 5 β -胆甾-8-烯-3 α , 5 β -二醇(24 mg).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.63 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.06 (s, 3H, H-19); 2.53 (broad, 1H, OH) 4.09 (m, 1H, H-3). C₂₇H₄₆O₂, MW: 402.661.

实施例 7

5 β -胆甾-8-烯-3 α , 5 β -二醇

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.63 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 0.99 (s, 3H, H-19); 3.97 (m, 1H, H-3). C₂₇H₄₆O₂, MW: 402.661.

实施例 8

4, 4-二甲基胆甾-5, 7, 14-三烯-3-酮

¹H-NMR (CDCl₃): δ -0.87 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (s, H3); 0.95 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.09 (s, 3H); 1.17 (s, 3H, 4-CH₃); 1.36 (s, 3H, 4-CH₃); 5.69 (s, 1H, H-14); 6.05 (d, J=10 Hz, 1H, H-7); 6.57 (d, J=10 Hz, 1H, H-6); C₂₉H₄₄O, MW: 408.668. J. Chem. Soc. P.T. 1, 812, (1977).

实施例 9

3 β -(乙酰氧基)-5 α -胆甾-8-烯-6 α -醇

把胆甾-5, 8-二烯-3 β -基乙酸酯(1.0g)溶于 250ml 乙醚中, 把反应混合物冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$, 加入 2.35ml 甲硼烷-二甲基硫醚复合物(2M 的四氢呋喃溶液), 在 2 小时内把反应混合物温热到室温, 然后在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下加入 26ml 水、26ml 氢氧化钠溶液(10%水溶液)和 3.65ml 过氧化氢。用水处理, 柱色谱纯化后, 分离出 3 β -(乙酰氧基)-5 α -胆甾-8-烯-6 α -醇(140 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.59 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (2 $\times$ d, J =7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J =7 Hz, 3H, H-21); 0.99 (s, H3, H-19); 2.03 (s, 3H, 3-Oac); 2.26 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 3.72 (m, 1H, H-6); 4.69 (m, 1H, H-3); $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$, MW:444.698.

10

实施例 10

5 α -胆甾-7-烯-3 β , 5 α , 6 β -三醇

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.59 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (2 $\times$ d, J =7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J =7 Hz, 3H, H-21); 1.08 (s, H3, H-19); 3.63 (m, 1H, H-6); 4.08 (m, 1H, H-3); 5.35 (m, 1H, H-7). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_3$, MW: 418.660. J. Org. Chem. 50, 1835, (1985).

15

实施例 11

胆甾-5, 8, 14-三烯-3 β -醇

把胆甾-5, 8-二烯-3 β -醇(1.54g)溶于 50ml 二氯甲烷中, 在室温下加入氯代过氧化苯甲酸(1.04g)溶于 50ml 二氯甲烷的溶液, 搅拌反应混合物 5 小时, 用水处理, 柱色谱纯化后, 分离出 8 α , 9 α -环氧胆甾-5-烯-3 β -醇(740 mg)。

20

把 8 α , 9 α -环氧胆甾-5-烯-3 β -醇(200 mg)溶于二氯甲烷中, 把溶液冷却到 0 $^{\circ}\text{C}$, 滴加 1.5ml 的二乙基氯化铝(1M 甲苯溶液)溶液, 然后把反应混合物温热到室温, 再搅拌 18 小时。用碱处理, 柱色谱纯化后, 分离出胆甾-5, 8, 14-三烯-3 β -醇(51 mg)。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.84 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J =7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J =7 Hz, 3H, H-21); 1.22 (s, H3, H-19); 2.59 (m, 1H, H-7); 2.88 (m, 1H, H-7); 3.57 (m, 1H, H-3); 5.38 (m, 1H, H-15); 5.52 (m, 1H, H-6). $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}$, MW:

30

382.630.

实施例 12

1 α -羟基-5 β -胆甾烷-3-酮

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.68 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.90 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.21 (s, H3, H-19); 3.62 (m, 1H, H-1). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402.661. J. Chem. Soc. P.T.1, 2488, (1977).

10 实施例 13

胆甾-5-烯-3 β , 9 α -二醇

- 在-20 $^{\circ}\text{C}$ 下, 把 8 α , 9 α -环氧胆甾-5-烯-3 β -醇(200 mg)溶于 13ml 二乙胺中, 分小批量加入锂(100mg), 把反应混合物搅拌 3 小时。用水处理后, 分离出粗产物(207mg), 在二异丙基醚中重结晶, 得到胆甾-5-烯-3 β , 9 α -
15 二醇(62mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.68 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.93 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.15 (s, H3, H-19); 2.37 (m, 1H); 3.52 (m, 1H, H-3); 5.40 (m, 1H, H-6). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402.661.

20

实施例 14

5 α -胆甾-7-烯-3 β , 5 α -二醇

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.56 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.92 (s, 3H, H-19); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 2.24 (m, 1H); 4.05 (m, 1H, H-3); 5.08 (m, 1H, H-7). $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$, MW: 402.661. biochem. J. 105, 1194, (1967).

实施例 15

5 β -胆甾烷-1 α , 3 α -二醇

- 30 把 1 α -羟基-5 β -胆甾烷-3-酮[J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1977, 2488](110mg)溶于 6ml 乙醇中, 在室温下一次性加入硼氢化钠(52mg), 把反

应混合物搅拌 4 小时，用水处理，柱色谱纯化后，分离出 5 β -胆甾烷-1 α ，3 α -二醇(75 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.64 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.88 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.12 (s, 3H, H-19); 3.29 (dd, J=12 Hz, J=3 Hz, 1H, H-1); 3.77 (m, 1H, H-3). C₂₇H₄₈O₂, MW: 404.677.

实施例 16

5 α -胆甾烷-3 β , 5 β -二醇

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.65 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.92 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 0.95 (s, 3H, H-19); 2.01 (m, 1H, H-4); 2.20 (dd, J=15 Hz, J=4 Hz, 1H, H-4); 3.00 (宽峰, 1H, OH); 4.13 (m, 1H, H-3). C₂₇H₄₈O₂, MW: 404.677. J. Org. Chem. 27, 1433, (1962).

15

实施例 17

5 β -胆甾烷-3 α , 5 β -二醇

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.64 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.89 (s, 3H, H-19); 0.91 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 4.02 (m, 1H, H-3). C₂₇H₄₈O₂, MW: 404.677. J. Org. Chem. 27, 1433, (1962).

实施例 18

5 α -胆甾烷-3 α , 5 α -二醇

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.65 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.92 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 0.95 (s, 3H, H-19); 3.25 (宽, 1H, OH); 4.10 (m, 1H, H-3). C₂₇H₄₈O₂, MW; 404.677. J. Chem. Soc., 4482, (1961).

30 实施例 19

3 β -(苯甲酰氧基)-22-羟基-4, 4-二甲基-5 α -胆甾-8(14)-烯-15, 24-二酮

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.85 ppm (s, 3H, H-18); 0.96-1.16 (m, 18H, H-19, H-21, 2x4-CH₃, H-26/27); 2.6 (m, 1H, H-25); 3.3 (d, J=2 Hz, 1H, 22-OH); 4.06 (m, 1H, H-22); 4.22 (m, 1H, H-7); 4.8 (dd, J=11 Hz, J=5 Hz, 1H, H-3). C₃₆H₅₀O₅, MW: 562.790. J. Am. Chem. Soc. 11 (1989), 278.

实施例 20

3β-(苯甲酰氧基)-4, 4-二甲基-5α-胆甾-8(14)-烯-15, 24-二酮

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.85 ppm (s, 3H, H-18); 0.97-1.14 (m, 18H, 2x4-CH₃, H-19, H-21, H-26/27); 2.6 (m, 1H, H-25); 4.21 (m, 1H, H-7); 4.8 (dd, J=11 Hz, J=5 Hz, 1H, H-3). C₃₆H₅₀O₄, MW: 546.791. J. Am. Chem. Soc. 11 (1989), 278.

实施例 21

3β-(苯甲酰氧基)-24-羟基-4, 4-二甲基-5α-胆甾-8(14)-烯-15-酮

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.85 ppm (s, 3H, H-18); 0.88-1.04 (m, 18H, H-19, H-21, 2x4-CH₃, H-26/27); 2.38 (m, 1H, H-16); 3.31 (m, 1H, H-24); 4.21 (m, 1H, H-7); 4.8 (dd, J=11 Hz, J=5 Hz, 1H, H-3). C₃₆H₅₂O₄, MW: 548.807. J. Am. Chem. Soc. 11 (1989), 278.

实施例 22

5β-胆甾-7-烯-3β, 5β-二醇

把 5, 6β-环氧-5β-胆甾-7-烯-3β-醇[J. Org. Chem. 50 (1985), 1835](150mg)溶于 2.5ml 氢氧化钾溶液(5%的甲醇溶液)中, 反应混合物回流 1 小时。用水处理, 用乙酸乙酯萃取, 柱色谱纯化后, 得到 5β-胆甾-7-烯-3β, 5β-二醇(54 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0.55 ppm (s, 3H, H-18); 0.86 (2 × d, J=7 Hz, 9H, H-26/27); 0.92 (s, 3H, H-19); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 4.16 (m, 1H, H-3); 5.05 (m, 1H, H-7). C₂₇H₄₆O₂, MW: 402.661.

实施例 23

5 β -胆甾-6-烯-3 β , 5 β , 8 β -三醇

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.66 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (3 $\times$ d, J=7 Hz, 9H, H-21/26/27); 1.28 (s, 3H, H-19); 2.24 (m, 1H); 2.77 (m, 1H); 3.48 (m, 1H, H-3); 5.64 (d, J=11 Hz, 1H); 5.88 (d, J=11 Hz, 1H). C₂₇H₄₆O₃, MW: 418.660. J. Org. Chem. 50 (1961), 1835.

实施例 24

5 α -胆甾-8-烯-3 β , 6 α -二醇

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.60 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.94 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 0.98 (s, 3H, H-19); 2.48 (m, 1H); 3.62 (m, 1H, H-3); 3.75 (m, 1H, H-6). C₂₇H₄₆O₂, MW: 402.661. Proc. Chem. Soc. London, 450, (1961).

15 实施例 25

5 β -胆甾-8-烯-3 β , 6 β -二醇

把 3 β -(乙酰氧基)-5 α -胆甾-8-烯-6 α -醇(124mg)溶于 20ml 乙醇中, 加入固体氢氧化钾(710mg), 搅拌反应混合物 2 小时, 用水处理, 分离出 5 β -胆甾-8-烯-3 β , 6 β -二醇(96mg)。

¹H-NMR (CDCl₃): δ =0.65 ppm (s, 3H, H-18); 0.87 (2 $\times$ d, J=7 Hz, 6H, H-26/27); 0.93 (d, J=7 Hz, 3H, H-21); 1.14 (s, 3H, H-19); 2.33 (m, 2H); 3.83 (m, 2H, H-3/6). C₂₇H₄₆O₂, MW: 402.661.

实施例 26

25 (24R, S)-4, 4-二甲基-5 α -胆甾-8, 14-二烯-3 β , 24-二醇

¹H-NMR (CDCl₃): 5.36 ppm (s, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.23 (dd, 1H); 1.05 (s, 3H); 1.02 (s, 3H); 0.92 (m, 9H); 0.84 (s, 3H); 0.81 (s, 3H).

30 把该化合物分离成(24R)和(24S)异构体。