

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95195480.6

C07J 7/00

C07J 9/00 C07J 13/00

C07J 53/00 C07J 71/00

A61K 31/56 A61K 31/57

A61K 31/575 A61K 31/58

[43]公开日 1998年2月11日

[11] 公开号 CN 1173181A

[22]申请日 95.8.4

[30]优先权

[32]94.8.4 [33]US[31]08/286,073

[32]95.8.3 [33]US[31]08/510,957

[86]国际申请 PCT/US95/09634 95.8.4

[87]国际公布 WO96/04296 英 96.2.15

[85]进入国家阶段日期 97.4.3

[71]申请人 弗伦有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 C·L·詹宁斯-怀特 D·L·伯利纳
N·W·亚当斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 6 页 说明书 71 页 附图页数 96 页

[54]发明名称 作为在下丘脑功能中发生改变的神经化学引发剂的孕甾烷和胆甾烷

[57]摘要

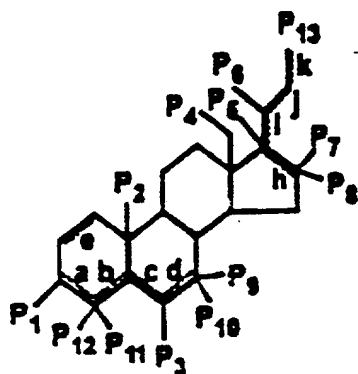
本发明涉及改变个体下丘脑功能的方法。该方法包括经鼻部给人施用犁骨外激素(vomeropherin)比如孕甾烷或胆甾烷类固醇,或者含有犁骨外激素的药物组合物,使其与特定的神经上皮受体相结合。该一种或几种类固醇最好以含有一种或多种药物可接受载体的药物组合物的形式来给药。本发明的其它实施方案包括含有类固醇的药物组合物。

权 利 要 求 书

1. 适于在个体中鼻部给药的药物组合物, 所述组合物包括一种类固醇和药物可接受载体, 其中所述类固醇具有如下通式

5

10



式中 P_1 选自 $=O$ 基、 $\alpha - (\beta -)$ 羟基、 $\alpha - (\beta -)$ 乙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 丙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 甲氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级烷氧基和 $\alpha - (\beta -)$ 苯甲酰氧基; P_2 选自甲基、羟甲基、酰氧甲基、烷氧甲基、低级烷基、羟烷基、酰氧烷基和烷氧烷基; P_3 选自氢、 $=O$ 基、卤素、羟基、烷氧基和酰氧基; P_4 至 P_{12} 各可独立地是氢、卤素、甲基、或者是一卤代、二卤代或全卤代甲基, P_{13} 是氢、甲基、亚甲基、卤代甲基或卤代亚甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲基亚甲基或甲基次甲基; “a”、“b”、“c”、“d”、“e”、“h”、“i”、“j”和“k”对于任意的双键是供选择的位置, “j”或“k”也可以是三键; 当 P_2 是甲基、 P_3 是 $\beta -$ 羟基时, P_2 和 P_3 可以联起来形成一个环醚。

2. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 “b” 是双键。
3. 按照权利要求 2 的组合物, 其中 “e” 或 “d” 是双键。
4. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 “a” 和 “c” 是双键。
5. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 “h” 是任意的双键, “i” 和 “j” 不存在。
6. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 “j” 是双键。
7. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 j 是三键。
8. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 P_{13} 是 H、甲基、亚甲基、卤代甲基或卤代亚甲基。

9. 按照权利要求 1 的组合物, 其中 P_{13} 是乙基、乙烯基、乙炔基、甲基亚甲基或甲基次甲基。

10. 按照权利要求 1 至 9 中任意一项的药物组合物, 其中所述类固醇溶于所述载体。

5 11. 按照权利要求 1 至 9 中任意一项的药物组合物, 其中所述组合物呈液态。

12. 按照权利要求 1 至 9 中任意一项的药物组合物, 其中所述组合物还含有药物可接受的油膏基料。

10 13. 按照权利要求 1 至 9 中任意一项的药物组合物, 它含有不多于一种的所述类固醇。

14. 按照权利要求 1 至 9 中任意一项的药物组合物, 它含有一种以上的所述类固醇。

15 15. 改变个体下丘脑功能的方法, 所述方法包括: 在所述个体的神经上皮细胞的表面上提供选自孕甾烷、胆甾烷及它们的衍生物类固醇, 其中所述细胞是非嗅觉上皮组织的一部分, 以及

将所述类固醇送入所述个体的鼻道, 使所述孕甾烷衍生物特异性地结合在所述受体上, 并导致所述个体下丘脑功能的改变。

16. 改变个体的自主功能的方法, 所述方法包括:

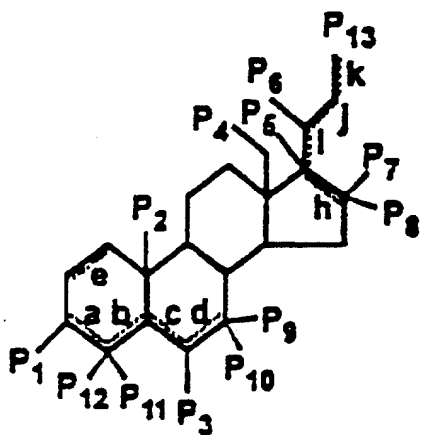
20 为所述个体的神经上皮细胞的化学感受器提供选自孕甾烷、胆甾烷和它们衍生物类固醇, 其中所述细胞为非嗅觉上皮组织的一部分; 以及

将所述类固醇送入所述个体的鼻道中, 使所述配体特异性地结合在所述受体上, 并导致所述个体下丘脑功能的改变。

25 17. 权利要求 15 或 16 的方法, 其中所述神经上皮细胞位于所述个体的犁鼻器当中。

18. 权利要求 17 的方法, 其中所述孕甾烷具有如下通式:

5



- 10 式中 P_1 选自 $=O$ 基、 $\alpha - (\beta -)$ 羟基、 $\alpha - (\beta -)$ 乙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 丙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 甲氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级烷氧基和 $\alpha - (\beta -)$ 苯甲酰氧基； P_2 选自甲基、羟甲基、酰氧甲基、烷氧甲基、低级烷基、羟烷基、酰氧烷基和烷氧烷基； P_3 选自氢、 $=O$ 基、卤素、羟基、烷氧基和酰氧基； P_4 至 P_{12} 各可独立地是氢、
- 15 卤素、甲基、或者是一卤代、二卤代或全卤代甲基， P_{13} 是氢、甲基、亚甲基、卤代甲基或卤代亚甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲基亚甲基或甲基次甲基； “a”、“b”、“c”、“d”、“e”、“h”、“i”、“j”和“k”对于任意的双键是供选择的位置，“j”或“k”也可以是三键；当 P_2 是甲基、 P_3 是 $\beta -$ 羟基时， P_2 和 P_3 可以联起来形成一个
- 20 环醚。
19. 按照权利要求 18 的方法，其中“b”是双键。
20. 按照权利要求 19 的方法，其中“e”或“d”是双键。
21. 按照权利要求 18 的方法，其中“a”或“c”是双键。
22. 按照权利要求 18 的方法，其中“h”是任意的双键，“i”和
- 25 “j”不存在。
23. 按照权利要求 18 的方法，其中“j”是双键。
24. 按照权利要求 18 的方法，其中j是三键。
25. 按照权利要求 17 的方法，其中所施用的所述孕甾烷衍生物的量至少约 100pg，但不多于约 100 μ g。
- 30 26. 按照权利要求 25 的方法，其中所给的所述孕甾烷衍生物的量至少约 1 ng，但不多于约 10 μ g。
27. 按照权利要求 26 的方法，其中所给的所述孕甾烷衍生物的量至

少约 10 ng, 但不多于约 1 μ g。

28. 按照权利要求 15 或 16 的方法, 进一步包括一个步骤, 就是制备溶于药物可接受的载体中的所述孕甾烷衍生物的药物组合物。

29. 权利要求 28 的方法, 其中所述药物组合物是油膏。

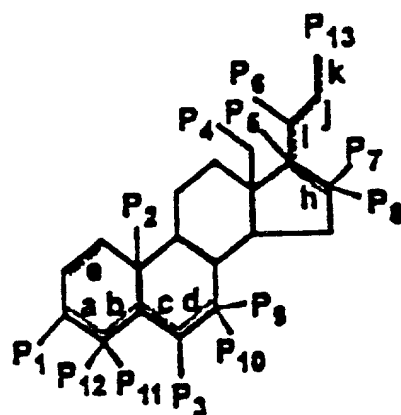
5 30. 权利要求 28 的方法, 其中所述药物组合物是液体。

31. 权利要求 28 的方法, 其中通过气溶胶来给药。

32. 权利要求 15 或 16 的方法, 其中给药多于一种类固醇。

33. 如下式的化合物:

10



15

式中 P₁ 选自=O 基、 α - (β -) 羟基、 α - (β -) 乙酰氧基、 α - (β -) 丙酰氧基、 α - (β -) 甲氧基、 α - (β -) 低级酰氧基、 α - (β -) 低级烷氧基和 α - (β -) 苯甲酰氧基; P₂ 选自甲基、羟甲基、酰氧甲基、烷氧甲基、低级烷基、羟烷基、酰氧烷基和烷氧烷基; P₃ 选自氢、=O 基、卤素、羟基、烷氧基和酰氧基; P₄ 至 P₁₂ 各可独立地是氢、卤素、甲基、或者是一卤代、二卤代或全卤代甲基, P₁₃ 是氢、甲基、亚甲基、卤代甲基或卤代亚甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲基亚甲基或甲基次甲基; “a”、“b”、“c”、“d”、“e”、“h”、“i”、“j”和“k”对于任意的双键是供选择的位置, “j”或“k”也可以是三键; 当 P₂ 是甲基、P₃ 是 β - 羟基时, P₂ 和 P₃ 可以联起来形成一个环醚; 但要求的条件是:

i) 当 P₁ 为 = O; b 存在; e、a、c、d 不存在; P₂ 为甲基; 而 P₃、P₄、P₇、P₉、P₁₀、P₁₁ 和 P₁₃ 都是 H 时, 如果 h 存在或不存在, P₆ 必须存在而且不能是氢;

ii) 当 P₁ = OH 且 c 存在; e、a、b 和 d 都不存在; P₂ = 甲基;

- 以及 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 和 P_{13} 都是 H；那么
- (a) 如果 h 存在, P_6 必须存在且不是 H;
 - (b) 如果 h 不存在, P_6 存在, 则 P_6 不能是 H;
 - (c) 如果 h 不存在, P_6 存在, 则 i、j 都存在;
- 5 iii) 当 $P_1 = \beta - OH$ 、b 存在; e、a、c、d 不存在; $P_2 =$ 甲基;
 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时;
- (a) 若 h 存在, i 和/或 j 必须存在或 P_6 不是 H;
 - (b) 若 h 存在; j 不能是三键;
- iv) 当 $P_1 = \alpha - OH$; b 存在; e、a、c、d 不存在; P_2 为甲基;
- 10 而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时,
- (a) 若 h 存在, i 一定不存在且 P_6 不能是 H;
 - (b) 若 i 和 j 都不存在, P_6 不能是 H;
- v) 当 P_1 为 $= O$; b 和 d 存在; e、a 和 c 不存在; P_2 为甲基; P_3 、
 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时; 若 h 不存在而 i 存在, P_6 必须存在
- 15 且不能是 H;
- vi) 当 P_1 和 P_3 是 $= O$ 而 b 存在, h、e、a、c 和 d 不存在; P_2
 为甲基; P_4 、 P_5 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H; 那么
- (a) 若 P_6 不存在, j 不能是双键;
 - (b) 若 P_6 是 H, i 或 j 必须存在;
- 20 vii) 当 P_1 为甲氧基, a 和 c 都存在; P_2 是甲基; e、b、d 和 h
 都不存在, 而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时; 那么
- (a) 若 P_6 是 H, i 或 j 必须存在;
 - (b) 若 P_6 不存在, i 和 j 不能都是双键;
- viii) 当 P_1 为 $= O$, 而 a、b、c、d、e 都不存在; P_2 是甲基,
- 25 而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 和 P_{13} 都是 H 时, 那么
- (a) 若 h 不存在, j 存在为双键; 则 P_6 不能是 H;
 - (b) 若 h、i 和 j 不存在, P_6 不能是 H; 以及
 - (c) 若 h 存在, j 不能是三键;
- ix) 当 $P_1 = OH$, a、b、c、d、e 和 h 都不存在; P_2 为甲基,
- 30 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 和 P_{13} 都是 H 时; 那么
- (a) 若 j 为双键, i 不存在; 则 P_6 不是 H;
 - (b) 若 i 为双键, j 不存在, 则 P_6 不是 H;

(c) i 和 j 不能都是双键;

(d) 若 i 和 j 不存在, P_6 不能是 H;

x) 当 P_1 是 $=O$, e 和 b 存在, a、c、d 不存在; P_2 为甲基; 且 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是氢时; 那么

5 (a) 若 h 存在, j 不能是三键;

(b) 若 h 不存在, i 是双键, 则 P_6 不是 H;

(c) 若 h 不存在, i 是双键, 则 P_6 不是 H;

(d) 若 h 不存在, i 和 j 都不是双键, 则 P_6 不是 H;

10 xi) 当 P_1 为 $=O$, P_2 为 OH, b 存在, a、e、c、d、h、i、j 都不存在, P_2 为甲基, 及 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时; 则 P_6 不能是 H;

xii) 当 P_1 为 $=O$, b 存在, a、e、c、d、h、i 不存在, P_6 和 P_2 是甲基, 且 P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 和 P_{11} 都是 H; 那么

(a) 若 j 是双键, P_{13} 不能为乙烯基;

15 (b) 若 j 或 k 都不是双键或三键, 则 P_{13} 不能是乙炔基;

xiii) 当 $P_1 = OH$, c 存在, 而 a、b、e、d、h 和 i 不存在, P_2 和 P_6 是甲基, P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{12} 都是 H, 那么

(a) 若 j 是双键, 则 P_{13} 不是乙基;

20 (b) 若 j 不存在, k 是双键, P_{13} 不是甲基亚甲基;

(c) 若 j 和 k 不存在, P_{13} 不是乙基; 以及

(d) 若 k 是三键, 则 P_{13} 不能是甲基次甲基。

25

30

说明书

作为在下丘脑功能中发生改变的
神经化学引发剂的孕甾烷和胆甾烷

5 技术范围

本发明一般涉及在人类下丘脑功能中发生变化,从而改变某些由个体的下丘脑为传递介质的行为和生理的药物组合物及方法。更具体说,本发明涉及某些孕甾烷和胆甾烷等类固醇作为生理和行为的神经化学实现物的应用。

10 有关先有技术的叙述

本发明涉及某些化合物,即孕甾烷和胆甾烷等类固醇,也涉及使用这些化合物作为人类犁骨外激素(vomeropherins)的使用方法,用它来改变下丘脑功能,以此来改变某些必然引起的行为与生理效果,比如减少焦虑。孕烷甾族化合物的特征是具有四环甾族的结构,在13-位和10-位有甲基化作用,而在17-位有乙基化作用。孕甾烯是孕甾烷的一个亚组,具有至少一个双键。奥洛夫(Ohloff, G)等人在《天然立体化学学报》(Helv. Chim. Acta)(1983) 66: 192-217中已表明,几种类固醇(雄甾烯类)具有随不同异构体、非对映立构体和对映立构体的形式而不同的气味(该文献在此引作参考)。已有报道说这类化合物中的某些物质在一些哺乳类物种中有外激素的作用,比如说猪体内的5 α -雄甾-16-烯-3-酮和5 α -雄甾-16-烯-3 α -醇,见麦罗兹(Melrose, D. R)等在《英国科学家杂志》(Br. Vet. J.)(1971) 127: 497-502中的文章。由雄性的猪产生的这种16雄甾烯类,在发情期的母猪会诱发交配行为(见克劳斯(Claus)等人在《实验》(Experimentia)(1979) 35: 1674-1675)。

胆甾烷类固醇的特征是有一个5碳侧链,即在类固醇核的C-17位置上有一个2-戊基。有些研究注意到,在某些种类动物中,某些16雄甾烯的各种性能,如浓度、代谢性能和定位作用是具有性别二态性的,这些化合物可包括5 α -雄甾-16-烯-3 α -醇和5 α -雄甾-16-烯-3-酮,参见布鲁斯般(Brooksbank)等人的《内分泌杂志》(J. Endocr.)(1972) 52: 239-251;克劳斯(Claus)等人的《内分泌杂志》(1976) 68: 483-484;克万(Kwan)等人的《医学科

- 学研究》(Med. Soi. Re.) (1987) 15: 1443 - 1444。比如已经发现, 在男性和女性人的外周血液、唾液和腋分泌物中, 有不同浓度的 5α - 雄甾 - 16 - 烯 - 3α - 醇和 5α - 雄甾 - 16 - 烯 - 3 - 酮以及雄甾 - 4,16 - 二烯 - 3 - 酮, 见克万 (Kwan, T. K.) 等人的《医学科学研究》(Med. Sci. Res.) (1987) 15: 1443 - 1444, 提出了它们作为人类外激素在一定程度上影响选择和判断的功能 (见同上文献, 也见戈尔 (Gower) 等人的《腋下气味中有气味类固醇的重要性》, 在图书《香料》(Perfumery) pp 68 - 72; Van Toller and Dodds 出版公司, Chapman and Hall, 1988 年版; 科克斯密恩 (Kirk - Smith, D. A.) 等人的《普通心理学和精神病行为研究》(Res. Comm. Psychol. Psychiat. Behav.) (1978) 3: 379。雄烯醇 (5α - 雄甾 - 16 - 烯 - 3α - 醇) 已申请了专利, 要求保护在男用科隆香水和女用香水 (男用商标为 AndronTM, 女用为 AndronTM, 约万 (Jovan) 公司生产) 商品中表现出类似外激素的活性。日本公开特许 No 2295916 指的就是含有雄烯醇和/或其类似物的香水组合物。在人类腋下分泌物中出鉴别出雄甾二烯 - 3β - 醇) (以及可能的 3α - 醇) (见戈尔等上述文献 p57 ~ 60)。在另一方面, 在哺乳动物特别是人类的性行为或繁殖行为中是不是任何假想的外激素实际上起着任何作用, 在文献中统一的想法则很少。见伯尚 (Beauchamp, G. K.) 等人“哺乳动物化学交流中的外激素概念: 评论”, 在 1976 年科学院出版社出版的《哺乳动物的嗅觉, 生殖过程及行为》(多蒂 (Doty) 编著) 一书中, 也见戈尔等人的上述文献中 p 68 - 73。

某些雌甾烯类固醇对于某些哺乳动物的外激素性质曾被叙述过。米歇尔 (Michael, R. P.) 等人在《自然》(1968) 218: 746 指的就是以雌激素 (特别是雌甾二醇) 作为雄性恒河猴的外激素吸引剂。帕罗特 (Parrot, R. F) 在《激素与行为》(Hormones and Behavior) (1976) 7: 207 - 215 中报道了注射苯甲酸雌二醇酯在卵巢切除的鼠中会诱发交配行为; 也报道了在恒河猴体内雌二醇在血液中的含量对于性反应中的作用, 见菲尼克斯 (Phoenix, C. H) 《生理学与行为》(Physiol. and Behavior) (1976) 16: 305 ~ 310, 还叙述了恒河猴的雌性性反应, 见菲尼克斯《激素与行为》(1977) 8: 356 - 362。另一方面, 在哺乳动物的生殖行为和个体间交流方面外激素是否有什么作用这一点上, 文献中则少有一致的意见, 见伯尚等人 (Beauchamp, G. K., et al) “哺乳

动物化学交流中的外激素概念：评论”，《哺乳动物的嗅觉，生殖过程及行为》，多蒂编著，科学院出版社出版，1976。

本发明的一个实施方案涉及到某些孕甾烷和胆甾烷类固醇的非系统经鼻腔给药，使得在人类受体中引起特定的行为和生理应答，比如降低对心情和性格特性等的负作用。特别是经鼻给药为神经化学受体与一种或多种类固醇，或者与含有类固醇的组合物提供了接触，这里的受体是以前很少了解的神经内分泌结构，一般认为是犁鼻骨器官（即 VNO，也看作是雅科伯森（Jacobson's）器官）。对于大多数较高等动物，从蛇到人，这个器官都可通过鼻孔而到达，而且在某些物种中，它还特别与接受外激素有关（一般见缪勒-施瓦尔茨（Muller - Schwarze）等著的《化学信号》（Chemical Signal, 纽约，Plenum 出版社 1980 年版）。位于上颌部的犁鼻骨器官的神经上皮细胞轴索形成了犁鼻骨神经，并与副嗅觉球有直接的突触联系，并从那里间接地输入到皮质中层扁桃状基底前脑和脑的下丘核部。末端神经神经元的远中轴索也可在 VNO 中起神经化学受体的作用，见斯腾萨斯（Stensaas, L. J.）等《类固醇生化和分子生物学杂志》（J. Steroid Biochem. and Molec. Biol.）（1991）39: 553。此神经与下丘脑有直接的突触联系。

约翰逊（Johnson, A）等人在《耳鼻喉科学杂志》（J. Otolaryngology）（1985）14: 71 - 79 中报道了在大多数成人中存在着犁鼻骨器官的证据，但他得出结论，该器官可能是没有功能的。结果相反的意见主张 VNO 是一个功能性化学感受受体，斯腾萨斯等在其上述文献中、以及莫罕等人（Moran, D. T. 等. Garcia - Velasco. J. 和 M. Mondragon; Monti - Bloch, L 和 B. Grosser 等）在《类固醇生化和分子生物学杂志》（J. Steroid Biochem. and Molec. Biol.）（1991）39 都进行了报道。

明显的是，人们希望鉴别及合成出人类的犁骨外激素和外激素，并开发出药物组合物及用来影响下丘脑功能的方法。本发明涉及到一种意外的发现，即当经鼻部对人类受体给药时，某些神经化学配体，特别是孕甾烷和胆甾烷类固醇以及相关化合物，或者是含有这些孕甾烷、胆甾烷或相关化合物的药物组合物特异结合在某些鼻神经上皮细胞的化学受体上，而且这种结合产生一系列神经生理应答，导致个体下丘脑功能的改变。当适当地给药时，某些这类化合物对下丘脑的作用改变了自主神

经系统的功能，使行为现象或生理现象多样化，这些现象包括但不限于以下这些：焦虑不安、经前紧张、恐惧、攻击行为、饥饿、血压和其它通常由下丘脑调节的行为及生理功能，请见奥托·阿本泽勒尔（Otto Appenzeller）的《自主神经系统，基本概念及临床概念导论》（1990）

5 科诺尔（Korner, P. I）的《中枢神经对自主心血管功能的控制》以及列维等（Leay, N, M 和 Martin, P. J.）的《神经对心脏的控制》，这两篇文章都在《生理学手册》（Handbook of Physiology）第二章；“心血管系统 - 心脏”（第一卷，1979年华盛顿特区，美国生理学会，费合曼（Fishman, A. P.）等编。和同一书《生理学手册》的第三章：“呼吸系

10 统”，第II卷，呼吸控制，米德兰州柏塞斯达市1986年版，美国生理学会。

在一些情况下，单一地给药孕甾烷或胆甾烷类固醇或相关化合物，在另一些情况下一起给药孕甾烷和/或胆甾烷类固醇和/或相关化合物，而在有些情况下，一种或多种孕甾烷或胆甾烷类固醇与一种或几种雌甾烷

15 或雌甾烯类固醇、雄甾烷或雄甾烯类固醇或相关化合物一起给药。

发明概要

因此，本发明的目的是提供含有人类犁骨外激素或外激素，并适于在个体经鼻部给药的药物组合物。

本发明的另一个目的是提供这种组合物的使用方法，用来改变个体

20 的下丘脑功能。

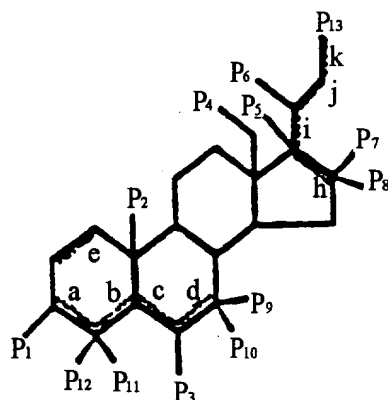
本发明的再一个目的是提供这类组合物的用法，用来改变个体的一般由下丘脑调节的生理及行为功能。

本发明最后一个目的是提供改变下丘脑功能的方法，它们有如下优点：1）直接在鼻道和犁鼻骨器中的化学接受器给药，不用药丸也不用

25 针，即非侵害性给药；2）通过本发明系统而不通过循环系统的药物作用模式，也就是说可以不考虑血脑屏障来影响脑的功能；3）一种直接影响下丘脑的方法 - 在外激素受体和下丘脑之间有唯一的一个触突连接；以及4）提供高特异性的药物效果，因此大大降低了不希望的可能性的可能性，这是因为感觉神经位于大脑的特定位置。

30 本发明的其它目的、优点和新的特征部分将在如下的说明书中加以陈述，另外则部分地由本领域技术人员通过对下文的分析和实施本发明而显而易见。

提供一种适于对个体进行鼻部给药的药物组合物就达到了本发明的目标，该组合物含有药物可接受的载体，还含有如下式的孕甾烷类固醇



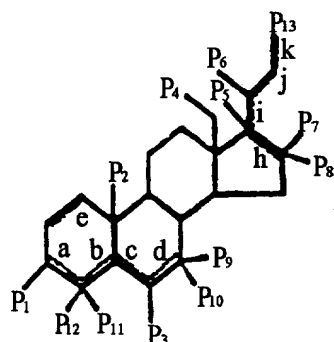
式中 P_1 选自 $=O$ 基、 $\alpha - (\beta -)$ 羟基、 $\alpha - (\beta -)$ 乙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 丙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 甲氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级烷氧基和 $\alpha - (\beta -)$ 苯甲酰氧基； P_2 选自甲基、羟甲基、酰氧甲基、烷氧甲基、低级烷基、羟烷基、酰氧烷基和烷氧烷基； P_3 选自氢、 $=O$ 基、卤素、羟基、烷氧基和酰氧基； P_4 至 P_{12} 各可独立地是氢、卤素、甲基、或者是一卤代、二卤代或全卤代甲基，当 P_2 是甲基、 P_3 是 $\beta -$ 羟基时， P_2 和 P_3 可以联起来形成一个环醚； P_{13} 是氢、甲基、亚甲基、卤代甲基、卤代亚甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲基亚甲基、甲基次甲基；“a”、“b”、“c”、“d”、“e”、“h”、“i”和“j”对于任意的双键是供选择的位置，“j”或“k”也可以是三键。卤素取代基包括 F、Br、Cl 和 I 原子。

有一类优选的类固醇，其 b 为双键，特别是其中 d 或 e 也是双键。另一类优选化合物的 a 和 c 是双键，或者只有 c 为双键。还有一类优选的化合物含有 h 为双键，i 和 j 都不存在（即都是单键，j 是双键或者 j 是一个三键。在另一类中，h 不存在，而 j 或 i 是双键，或者 i 和 j 不存在，或者 j 和 i 是双键，或者 j 是一个三键。

“低级烷基”、“低级烷氧基”等意味着包括 1 ~ 6 个碳原子，优选 1 ~ 4 个碳原子的碳链。

本发明还涉及如下式的新型孕甾烷和胆甾烷衍生物：

5



式中 P_1 选自 $=O$ 基、 $\alpha - (\beta -)$ 羟基、 $\alpha - (\beta -)$ 乙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 丙酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 甲氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级酰氧基、 $\alpha - (\beta -)$ 低级烷氧基和 $\alpha - (\beta -)$ 苯甲酰氧基； P_2 选自甲基、羟甲基、酰氧甲基、烷氧甲基、低级烷基、羟烷基、酰氧烷基和烷氧烷基； P_3 选自氢、 $=O$ 基、卤素、羟基、烷氧基和酰氧基； P_4 至 P_{12} 各可独立地是氢、卤素、甲基、或者是一卤代、二卤代或全卤代甲基， P_{13} 是氢、甲基、亚甲基、卤代甲基或卤代亚甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲基亚甲基或甲基次甲基；而“a”、“b”、“c”、“d”、“e”、“h”、“i”、“j”和“k”是任意的双键的可供选择的位置，“j”或“k”也可以是三键；而且当 P_2 是甲基而 P_3 是 $\beta -$ 羟基时， P_2 和 P_3 可以连接起来形成一个环醚；但要求的条件是：

i) 当 P_1 为 $=O$ ；b 存在；e、a、c、d 不存在； P_2 为甲基；而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时，如果 h 存在或不存在， P_6 必须存在而且不能是氢；

ii) 当 $P_1 = OH$ 且 c 存在；e、a、b 和 d 都不存在； $P_2 =$ 甲基；以及 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 和 P_{13} 都是 H；那么

(a) 如果 h 存在， P_6 必须存在且不是 H；

(b) 如果 h 不存在， P_6 存在，则 P_6 不能是 H；

(c) 如果 h 不存在， P_6 存在，则 i、j 都存在；

iii) 当 $P_1 = \beta - OH$ 、b 存在；e、a、c、d 不存在； $P_2 =$ 甲基； P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时；

(a) 若 h 存在，i 和/或 j 必须存在或 P_6 不是 H；

(b) 若 h 存在；j 不能是三键；

iv) 当 $P_1 = \alpha - OH$ ；b 存在；e、a、c、d 不存在； P_2 为甲基；

而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时,

(a) 若 h 存在, i 一定不存在且 P_6 不能是 H;

(b) 若 i 和 j 都不存在, P_6 不能是 H;

v) 当 P_1 为 $=O$; b 和 d 存在; e、a 和 c 不存在; P_2 为甲基; P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时; 若 h 不存在而 i 存在, P_6 必须存在且不能是 H;

vi) 当 P_1 和 P_3 是 $=O$ 而 b 存在, h、e、a、c 和 d 不存在; P_2 为甲基; P_4 、 P_5 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H; 那么

(a) 若 P_6 不存在, j 不能是双键;

10 (b) 若 P_6 是 H, i 或 j 必须存在;

vii) 当 P_1 为甲氧基, a 和 c 都存在; P_2 是甲基; e、b、d 和 h 都不存在, 而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时; 那么

(a) 若 P_6 是 H, i 或 j 必须存在;

(b) 若 P_6 不存在, i 和 j 不能都是双键;

15 viii) 当 P_1 为 $=O$, 而 a、b、c、d、e 都不存在; P_2 是甲基, 而 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 和 P_{13} 都是 H 时, 那么

(a) 若 h 不存在, j 存在为双键; 则 P_6 不能是 H;

(b) 若 h、i 和 j 不存在, P_6 不能是 H; 以及

(c) 若 h 存在, j 不能是三键;

20 ix) 当 $P_1 = OH$, a、b、c、d、e 和 h 都不存在; P_2 为甲基, P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 、 P_{12} 和 P_{13} 都是 H 时; 那么

(a) 若 j 为双键, i 不存在; 则 P_6 不是 H;

(b) 若 i 为双键, j 不存在, 则 P_6 不是 H;

(c) i 和 j 不能都是双键;

25 (d) 若 i 和 j 不存在, P_6 不能是 H;

x) 当 P_1 是 $=O$, e 和 b 存在, a、c、d 不存在; P_2 为甲基; 且 P_3 、 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是氢时; 那么

(a) 若 h 存在, j 不能是三键;

(b) 若 h 不存在, i 是双键, 则 P_6 不是 H;

30 (c) 若 h 不存在, i 是双键, 则 P_6 不是 H;

(d) 若 h 不存在, i 和 j 都不是双键, 则 P_6 不是 H;

xi) 当 P_1 为 $=O$, P_3 为 OH, b 存在, a、e、c、d、h、i、j

都不存在, P_2 为甲基, 及 P_4 、 P_7 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{13} 都是 H 时; 则 P_6 不能是 H;

xii) 当 P_1 为 $=O$, b 存在, a 、 e 、 c 、 d 、 h 、 i 不存在, P_6 和 P_2 是甲基, 且 P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 和 P_{11} 都是 H; 那么

5 (a) 若 j 是双键, P_{13} 不能为乙烯基;

(b) 若 j 或 k 都不是双键或三键, 则 P_{13} 不能是乙炔基;

xiii) 当 $P_1 = OH$, c 存在, 而 a 、 b 、 e 、 d 、 h 和 i 不存在, P_2 和 P_6 是甲基, P_3 、 P_4 、 P_5 、 P_7 、 P_8 、 P_9 、 P_{10} 、 P_{11} 和 P_{12} 都是 H, 那么

10 (a) 若 j 是双键, 则 P_{13} 不是乙基;

(b) 若 j 不存在, k 是双键, P_{13} 不是甲基亚甲基;

(c) 若 j 和 k 不存在, P_{13} 不是乙基; 以及

(d) 若 k 是三键, 则 P_{13} 不能是甲基次甲基。

通过提供一个改变个体的下丘脑功能和/或自主功能的方法就达到了本发明的其它目标。为显示在鼻神经上皮细胞表面上的化学受体提供了配体, 其中该细胞是非嗅觉上皮组织的一部分, 而且在个体的鼻通道中给予此配体, 使得该配体特异地结合在化学受体上, 导致该个体下丘脑功能改变。

本申请的所有实施方案都涉及并包括了在这些实施方案中公开的类固醇结构的功能等效物, 也涉及显示所述功能等效效果的改性的类固醇, 而不管这些改性的类固醇是否作为例子列举出过。

附图说明

图 1 是按照实施例 16 和 17 对男性试验化合物 A1 - P1 的积分 EVG、GSR 和 ST 数据。

25 图 2 是女性人体中 A1 - P1、A2 - P1、A4 - P1、A3 - P1、A1 - P4、A2 - P4 化合物的积分 EVG 数据。

图 3 是女性人体中化合物 A1 - P1、A2 - P1、A4 - P1、A3 - P1、A1 - P4、A2 - P4 的 ST 测量数据。

30 图 4 是女性人体中化合物 A1 - P1、A2 - P1、A4 - P1、A3 - P1、A1 - P4、A2 - P4 的 GSR 测量数据。

图 5 是女性人体中化合物 A1 - P3 的 ST、GSR 和 EVG 测量数据。

图 6 是女性人体中化合物 A1 - P3 的 RF 和 EKG 测量数据。

图 7 是女性人体中化合物 A1 - P3 的 EEG 测量数据。

图 8 是男性人体中化合物 A1 - P3 的 ST、GSR 和 EVG 测量数据。

图 9 是男性人体中化合物 A1 - P3 的 RF 和 EKG 测量数据。

图 10 是男性人体中化合物 A1 - P3 的 EEG 测量数据。

5 图 11 和图 12 分别是在男性和女性人体中对于化合物 A2 - P3 的 ST、GSR 和 EVG 测量数据。

图 13 和图 14 分别显示在男性和女性人体中对于化合物 A2 - P3 的 EEG 测量数据。

图 15 和图 16 分别显示在男性和女性人体中对于化合物 A2 - P3 的 RF 和 EKG 测量数据。

图 17 和图 18 分别显示在男性和女性人体中，对于化合物 A8 - P1 的 ST、GSR 和 EVG 测量数据。

图 19 和图 20 分别显示在男性和女性人体中，对于化合物 A8 - P1 的 RF 和 EKG 测量数据。

15 图 21 和图 22 分别显示在男性和女性人体中，对于化合物 A8 - P1 的 EEG 测量数据。

图 23 和图 24 分别显示在男性和女性人体中，对于化合物 A6 - P1 的 ST、GSR 和 EVG 测量数据。

图 25 和图 26 分别显示在男性和女性人体中，对于化合物 A6 - P1 的 RF 和 EKG 的测量数据。

图 27 和图 28 分别显示在男性和女性人体中，对于化合物 A6 - P1 的 EEG 测量数据。

图 29、30 和 31 显示在男性人体中的 20,21 - 二甲基 - 孕甾 - 5,20 - 二烯 - 3 β - 醇的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

25 图 32、33 和 34 显示在女性人体中的 20,21 - 二甲基孕甾 - 5,20 - 二烯 - 3 β - 醇的 ST、GSR、EVG、RF、KEG 和 EEG 测量数据。

图 35、36 和 37 显示在男性人体中的 20,21 - 二甲基孕甾 - 5,20 - 二烯 - 3 - 酮的 ST、GSR、EVG、RF、KEG 和 EEG 测量数据。

图 38、39 和 40 显示在女性人体中的 20,21 - 二甲基孕甾 - 5,20 - 二烯 - 3 - 酮的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

图 41、42 和 43 显示在男性人体中，化合物 A14 - P2 的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

图 44、45 和 46 显示在女性人体中化合物 A14 - P2 的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

图 47、48 和 49 显示在男性人体中, 化合物 A7 - P2 的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

5 图 50、51 和 52 显示在女性人体中, 化合物 A7 - P2 的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

图 53 和 54 显示在男性人体中, 化合物 A11 - P1 的 ST、GSR、EVG、EEG 测量数据。

图 55 显示在男性人体中, 化合物 A13 - P1 EEG 测量数据。

10 图 56、57 和 58 显示在女性人体中, 化合物 A13 - P1 的 ST、GSR、EVG、RF、EKG 和 EEG 测量数据。

图 59 显示在女性人体中, 化合物 A3/P1 的 EVG、EDA 和 BT 测量数据。

15 图 60 显示在女性人体中, 化合物 A4/P1 的 EVG、EDA 和 BT 测量数据。

图 61 和 62 分别显示在男性和女性人体中化合物 A8/P1 的测量数据。

图 63 和 64 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A13/P8 的测量数据。

20 图 65 和 66 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A6/P1 的测量数据。

图 67 和 68 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A6/P1 的 20 甲基衍生物的测量数据。

25 图 69 和 70 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A1/P1 的 20,21 - 二甲基衍生物的测量数据。

图 71 和 72 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A6/P1 的 20,21 - 二甲基衍生物的测量数据。

图 73 和 74 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A14/P2 的测量数据。

30 图 75 和 76 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A12/P1 的测量数据。

图 77 - 78 分别显示在男性和女性人体中, 化合物 A7/P2 的测量数

据。

图 79 和 80 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A13/P1 的测量数据。

5 图 81 和 82 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A2/P7 的测量数据。

图 83 和 84 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A3/P5 的测量数据。

图 85 - 96 指的是第二结构式上的胆甾烷。图 85 和 86 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A8/C1 的测量数据。

10 图 87 和 88 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A2/C1 的测量数据。

图 89 和 90 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A2/C1 的醋酸酯的测量数据。

15 图 91 和 92 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A1/C1 的测量数据。

图 93 和 94 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A3/C1 的测量数据。

图 95 和 96 分别显示在男性和女性人体中，化合物 A13/C1 的测量数据。

20 本发明的详细叙述

I. 定义

“情感”是一个短暂的感觉状态。典型的负面的情感是感觉神经质、紧张、害羞、焦虑、烦躁、愤怒、暴怒等“情绪”是持续较长时间的感觉状态，比如内疚、悲伤、快乐、自卑、悔恨、悲痛、忧伤等、“性格特质”是一个个体的个性方面更为持续的特征。典型的消极性格特征是

25 过敏、懊悔、自责、执拗、怨恨、怀恨、畏怯、懒惰等。

按照本发明的犁骨外激素，通过 VNO 可用于激发下丘脑的一种或多种激素的、行为的和自主的功能。由于下丘脑在许多种体内功能和在 VNO 与下丘脑之间的神经联系方面起着占优势的作用，按照本发明的犁骨外激素处于激发这样的功能的位置。如控制内分泌的排出量，比如控制加

30 压素和催产素，以及许多其它肽类的垂体排出量。加压素是一种抗利尿激素，因为它在肾脏中的作用加强了水摄取作用，使尿变浓。此外，它

在体内有通过其对动脉平滑肌的作用而调节血压的作用，有通过其增强肝脏中糖原向葡萄糖的转化而对代谢发生的作用。催产素的受体在子宫平滑肌和乳房平滑肌上可以找到，催产素通过乳房平滑肌收缩可引起泌乳，并在生产时引起子宫收缩。下丘脑也控制从前垂体腺释放激素，如促肾上腺皮质激素（ACTH）、催乳激素、LH（黄体化激素）、GH（生长激素）、TSH（甲状腺激发激素）、FSH（卵泡激发激素）和 β -内啡肽。因此，比如，控制黄体化激素分泌的能力可以导致控制女性的生育力或男性睾酮的产生。睾酮的产生可用来治疗一些疾病，如男子性欲低下，或治疗肌肉消瘦病或症状，如衰老、睾酮减少可用来治疗如前列腺癌之类的疾病。

使用按照本发明的犁骨外激素也能够控制下丘脑行为功能。众所周知，下丘脑控制这样的行为表现。如恐惧、盛怒、快乐和调节睡、醒的24小时节律。其它受下丘脑控制的功能包括食欲、渴感、交感功能，比如走神和争论、以及心血管控制、体温调节功能和内脏功能，比如控制内脏肌和消化用酸的分泌。因此，当有许多感觉输出从解剖学的各部分到达下丘脑时，据认为，本发明的犁骨外激素首次提出了一种藉经鼻腔吸入而与犁鼻器上皮细胞接触进行刺激的方法，这是如上所述的激发下丘脑功能的一种方法。

“孕甾烷类固醇”是一种脂肪族多环烃，其特征为在10-位和13-位上连有甲基，在17-位连有乙基（包括不饱和基团）的四环类固醇结构。孕甾烷是孕甾烷类的一个亚组，前者一般被理解为它具有至少一个双键。再有，所有具有上述结构特征的衍生物一般也指的是孕甾烷类固醇。

“胆甾烷类固醇”是一种脂肪族多环烃，其特征是在10-位和13-位有甲基，在17-位有2-戊基（包括不饱和基团）的四环甾族化合物结构。

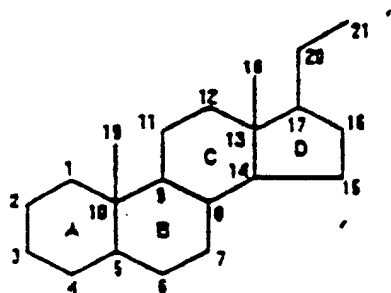
“化学受体”是显示在“化学感受”神经上皮细胞表面上的受体分子，它以立体选择性的方式与特定的一种或数种配体结合。这种特异的结合引发了一种信号转导，信号转导又引发传入的神经脉冲。特别在味蕾。嗅觉上皮和犁鼻组织中都发现了化学受体。

“孕甾烯类固醇”在本文中使用时指的是一种具有四环甾结构的脂肪族多环烃，在其A环中至少有一个双键，在10位和13位连有甲基，在

17 - 位连有乙基（包括不饱和基团），而在 3 - 位连有 = O 基、羟基或羟基衍生物，如烷氧基、酯基、苯甲酸根、环戊丙酸根、硫酸根或葡萄糖醛酸根，含有这些结构特征的衍生物一般也认为是孕甾烯类固醇。

下面的结构显示对孕甾烷的孕甾烯通用的四环类固醇结构。在叙述基团和取代基位置时，将使用如下的数字系统：

10



“性别两形性的”指的是对于同一物种的雄性和雌性之间对药剂的效果或反应上的差异。

15 药物的“有效量”为当对需要这种药的个体给药时，达到预期生理和/或心理效果的数量和/或浓度范围。在本案中，需要给药的个体是具有一般受下丘脑调节生理或行为特质的个体，其中，希望能影响下丘脑的功能或特质。对给定药物的有效量，随着要影响的功能、希望的效果、给药途经等的不同而变化。。例如，当类固醇作为涂在对象表面皮肤的溶液而给药时，有效浓度为 $1\mu\text{g/ml} \sim 100\mu\text{g/ml}$ ，优选 $10 \sim 50\mu\text{g/ml}$ ，最优选 $20 \sim 30\mu\text{g/ml}$ 。当类固醇直接导入到 VNO 时，有效量大约 $1\text{pg} \sim 1\text{ng}$ ，更优选约 $10\text{pg} \sim 50\text{pg}$ 。当类固醇通过软膏、油脂或气溶胶等形式经鼻道给药时，有效量为约 $100\text{pg} \sim 100\text{mg}$ ，优选约 $1\text{ng} \sim 10\text{mg}$ 。由此可见，一种药物当通过一些途经给药是有效的时，通过另一些途经给药时就不是有效的。

25 “下丘脑”是间脑的一部分，由下丘脑沟下面的第三脑室的前侧壁所构成，包括了形成脑室底的结构，这包括视交叉、灰结节、漏斗和乳头体。下丘脑调节自主神经系统，并控制几种生理和行为功能，比如所谓争斗和飞翔反应，性欲、水平衡、糖和脂肪代谢、饥饿、调节体温、内分泌等。下丘脑也是可调节血压的后叶加压素和诱发生产和泌乳的催产素的分泌源。所有的下丘脑功能都有可能受到本文中所述的犁骨外激素治疗法的调节。

30

在本文中使用的“配体”是一种分子，其功能是作为一种化学信号，通过与展现在受体细胞表面上的受体分子发生特异性结合，从而引发通过细胞表面发生信号的转导。配体与化学感受受体的结合是可测量的，化学感受组织，比如嗅觉神经上皮或犁鼻神经上皮，含有许多神经受体细胞，每个都展现出至少一个细胞表面受体。受体分子中许多都具有相同的配体特异性。所以，当该组织暴露于它具有特异性的配体时（比如，将 VNO 暴露于犁骨外激素），能测量到在细胞表面受体电位中的累积变化。

在本文中使用的“低级烷基”意味着含有 1 至 4 个碳原子的分支或不分支的饱和烃链，例如甲基、乙基、正丙基、异丁基等。本文中使用的“烷氧基”一词是按其通常意义使用，意味着其中 R 为如前面所定义的 -OR 基。

“外激素”是在同一物种成员之间，通过分泌和外周化学感受进行联络而提供化学手段的物质。哺乳动物体内外激素一般由位于鼻部犁鼻器中的受体来检出通常，外激素影响发展、再生和相关行为。“犁骨外激素”是一个更为一般的术语，它包括外激素，也描述了来自任何来源的一类物质，它们的功能是作为化学感受信使，和特定的犁鼻神经上皮受体结合并诱发生理和行为的效应。犁骨外激素的生理效应是通过犁鼻器介异的。

一个微微克 (pg) 等于 0.001 个毫微克 (ng)，一个 ng 等于 0.001 微克 (μg) 而一个 μg 等于 (0.001) 毫克 (mg)。

II. 实施本发明的模式

A. 在本发明中使用的孕甾烷

本发明涉及一组孕甾烷类固醇类化合物。

据认为在这一组中的孕甾烷亚组是新的化合物。对于如在表中所列的如下各化合物，在本文中叙述其合成方法：

图 1 包括了本发明所涉及的孕甾烷，但它并限于此范围。后面的合成示意图则叙述了为制备这些孕甾烷所用的中间体和基础合成方法。

孕甾烷

		1	2	3	4	5	6	7	8
5	1								
	2								
	3								
10	4								
	5								
	6								
	7								
15	8								
	9								
	10								
20	11								
	12								
	13								
25	14								

30

基础合成方法

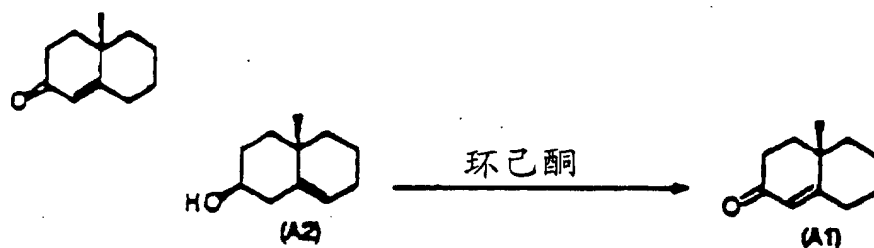
参照前面的表格，下面是对于给定行（从 A1 ~ A3）和给定列（从 P1 ~ P8）的中间体的示例性合成方法。

A 类基础物质合成

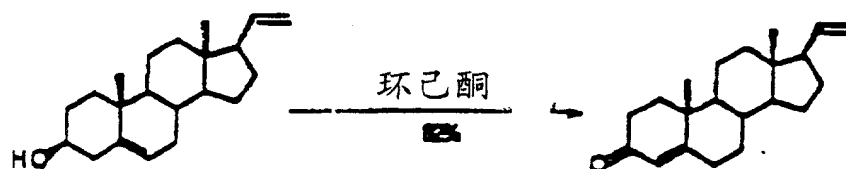
5

A1:

10



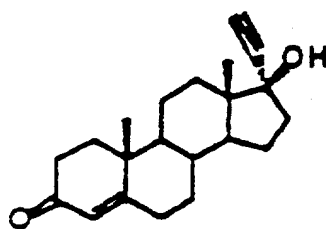
15



贝帕西等 (Percy L. Julian, Edwin W. Meyer 和 Helen C. Printy) 在《美国化学学会志》(J. Amer. Chem. Soc.) 1948, 70, 3, 887。

还有一个商业上可得到的基础物质，比如 17- α -乙炔基睾甾酮。

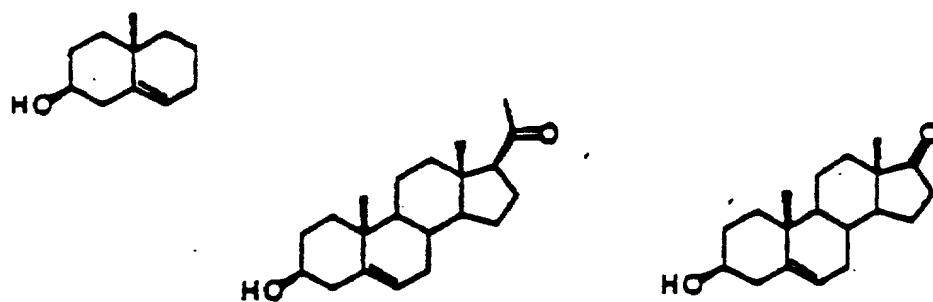
20



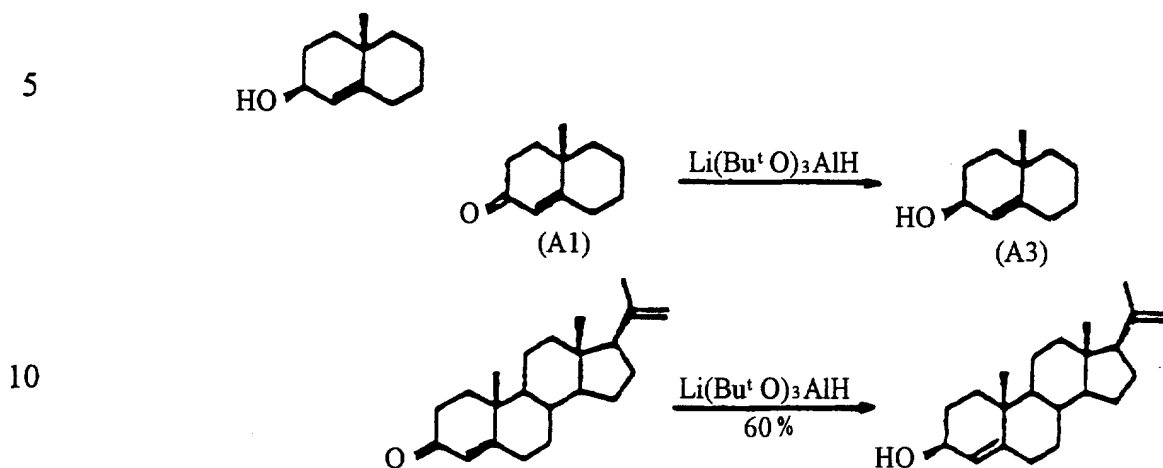
25

A2:

30

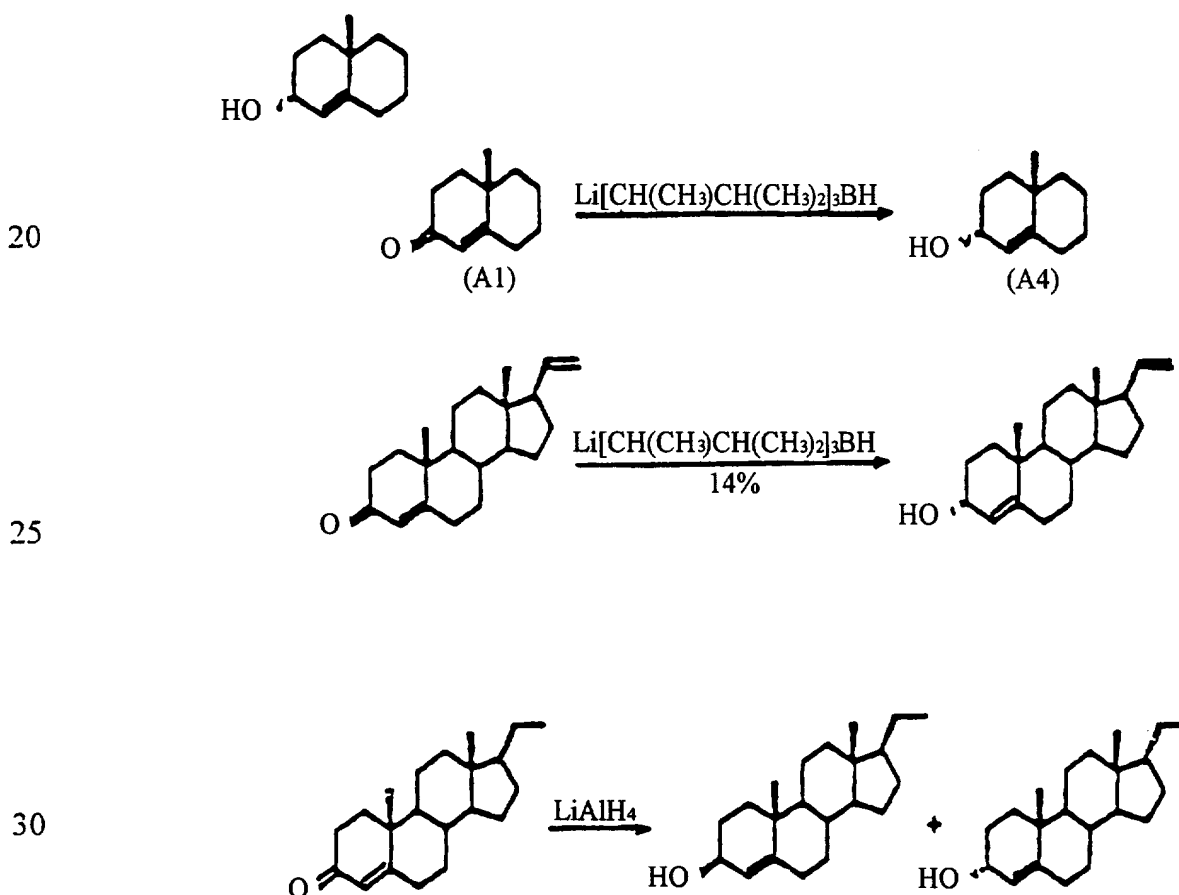


这是一种商业上可购得的基础物质，比如脱氢表雄甾酮、孕烯醇酮。
A3：



见卢海德等 (David G. Loughhead) 《有机化学杂志》 (J. Org. Chem.,) 1985 , Vol. 50. No. 20 p 3931 .

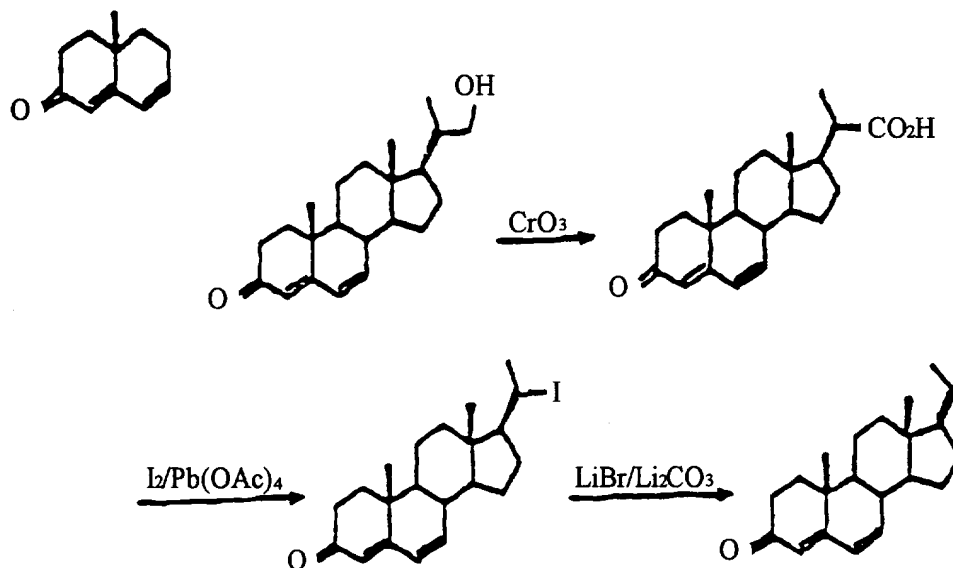
15 A4：



见卡博尔等 (I.Z.Kabore , Q.Khuong - Huu 和 A.Pancrazi) 《四面体》
(Tetrahedron), 1978, Vol. 34. P 2807 .

A5 :

5



10

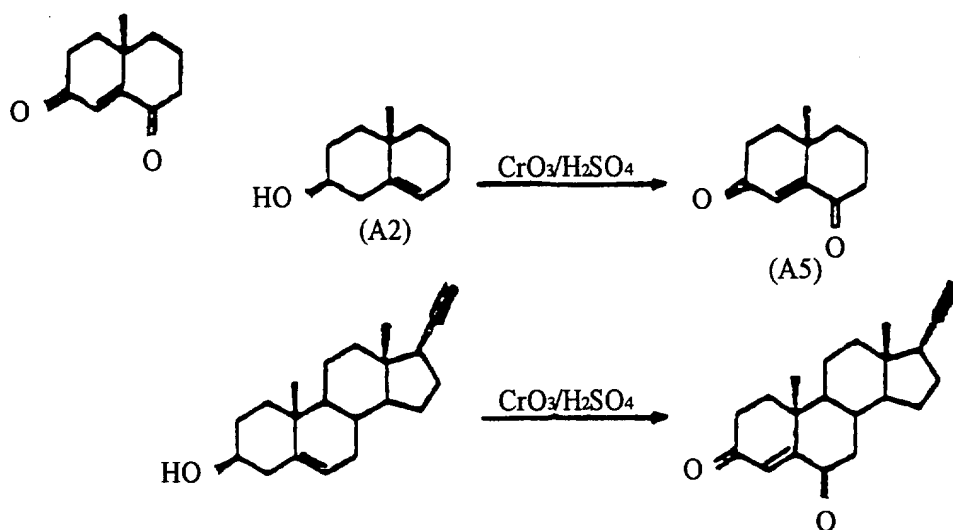
15

见多里等 (I.Dory , G. Szabo 和 P.Opoczky) 《匈牙利化学报》
(Acta.Chim.Hung.,) Vol 20 p 67(1959).

克里格等人 (Bernhard Krieger , Egbert Blanke 和 Emanuel Kaspar)
德国专利 1,297,603 (1969)

20

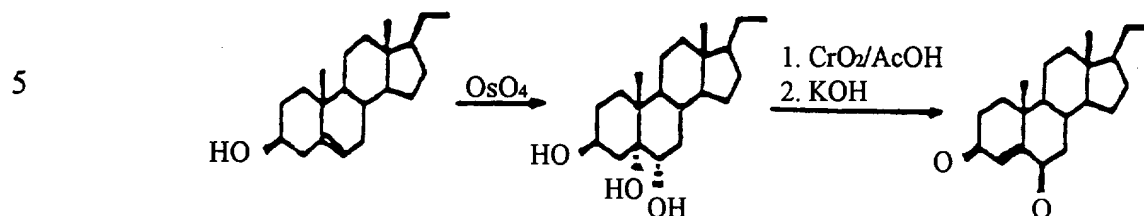
A6 :



25

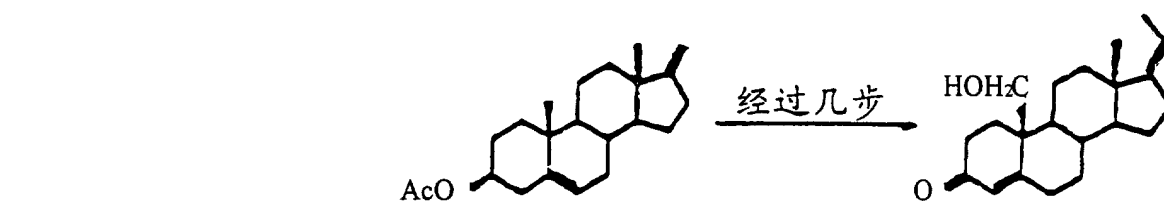
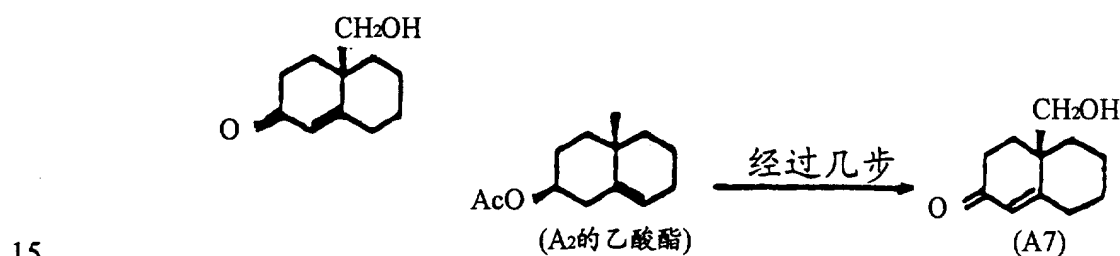
30

见克鲁宾那等 (Alan M. Krubiner. Norman Gottfried 和 Eugene P. Oliveto) 《有机化学杂志》 (J. Org. Chem) 1969, 34, 11, 3502 .

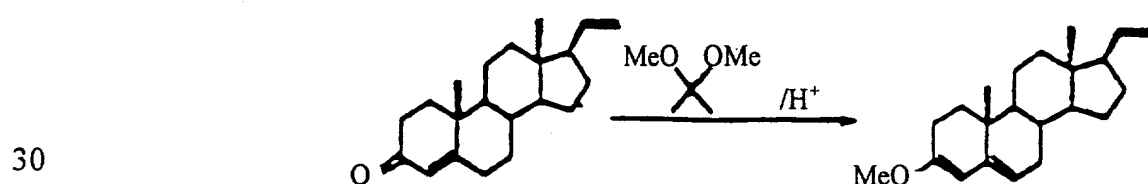
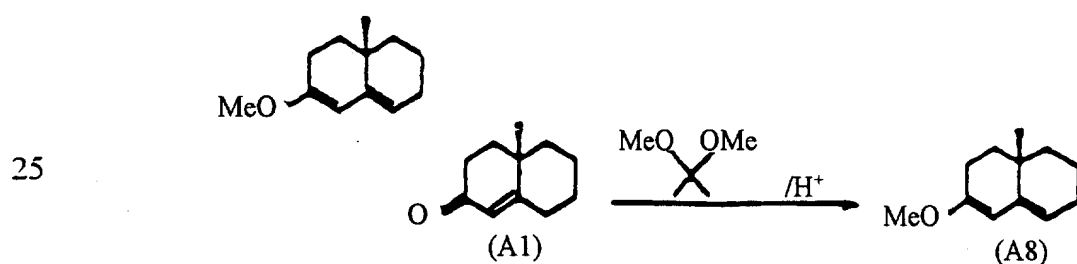


希阿基等 (Roberto Sciaky 和 Alberto Consonni) 《意大利化学杂志》 (Gazz.Chim.Ital.) 1962 , 92 , 730 .

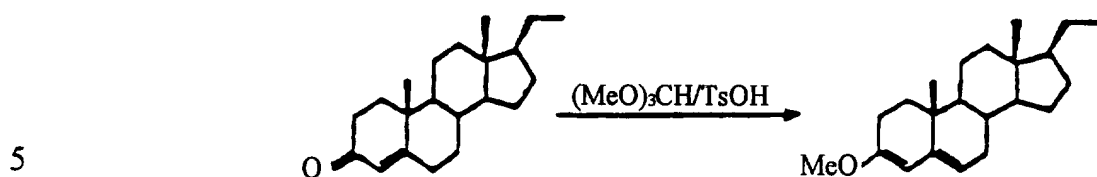
10 A7 :



A8 :

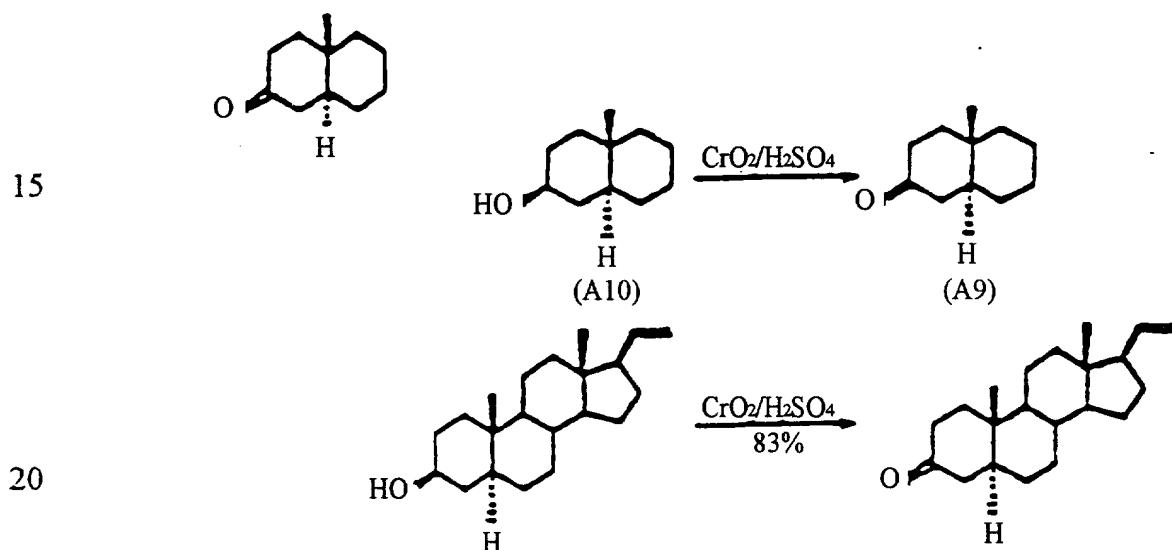


见例子:



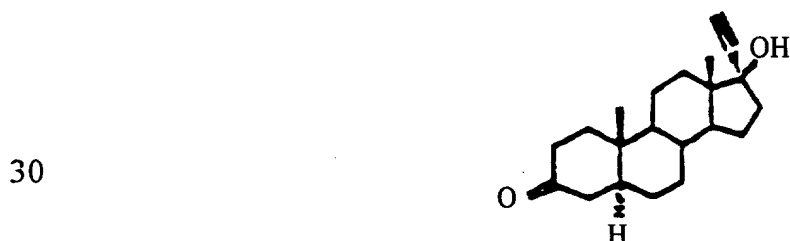
彼德洛夫等 (Vladimir petrov , Yueh - Sha Wang , Leon Lack , Avery Sandberg , Nobuynki Kadohama 和 Keith Kendle) 《类固醇生化杂志》 (J. Steroid Biochem) 1983 , 19 , 1491 .

10 A9 :

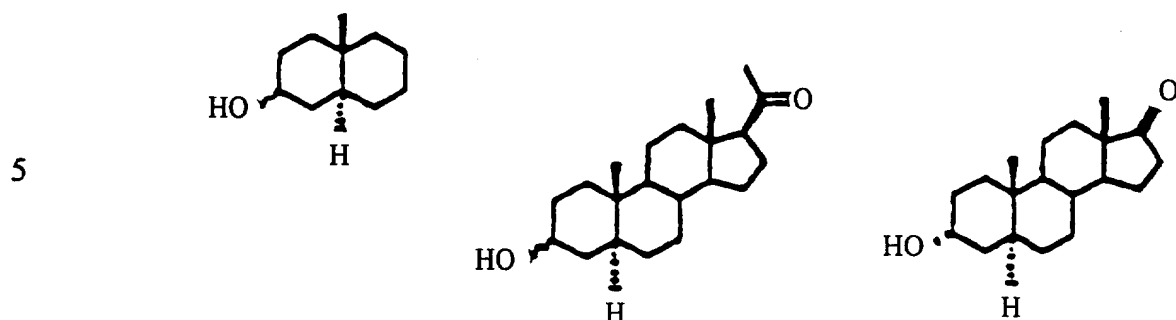


周等人 (Steven R.Schow 和 Trevor C.McMorris) 《类固醇》 (Steroids) 1977 , Vol , 30 , No.3 , P 389 .

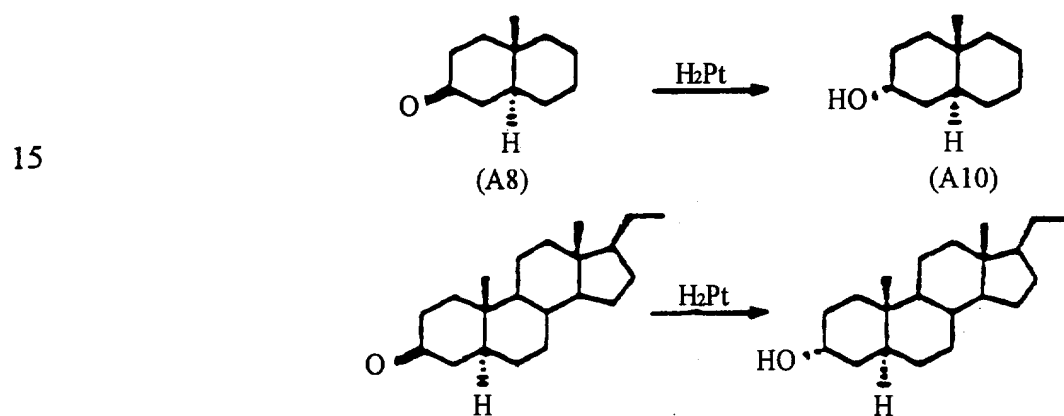
25 还有一种可从商业得到的基础物质, 比如 17 - α - 乙炔基二氢睾酮酮。



A10:



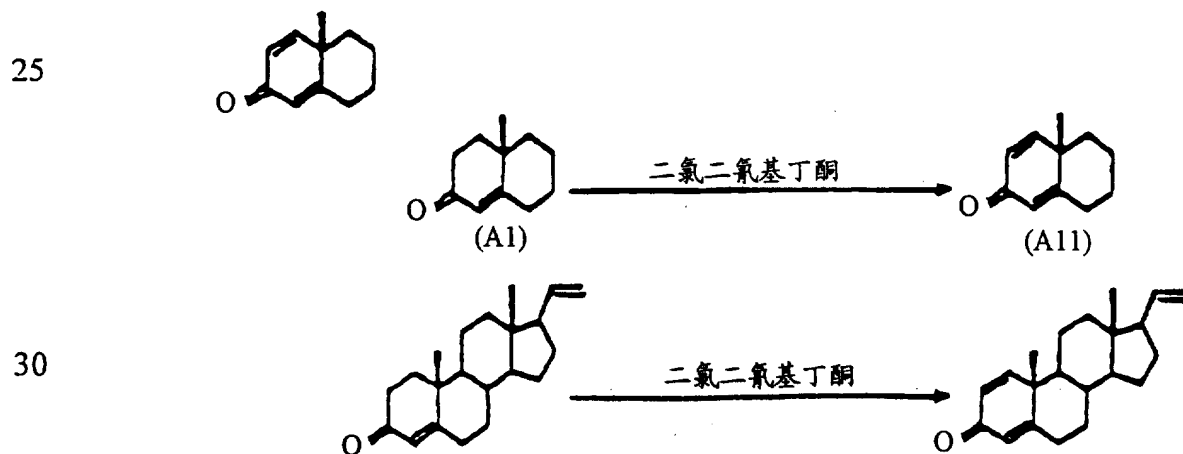
10 这是一种商业可获得的基础物质，比如孕甾醇酮、睾甾醇酮。
另外:



20

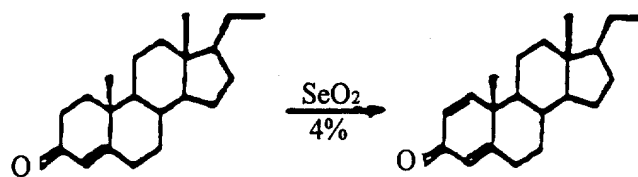
括利等人 (J.M.Kohli , A.Zaman 和 A.R.Kidwai) 《植物化学》
(Phytochemistry) 1971 , Vol.10 , P.442 .

A11:



见例子:

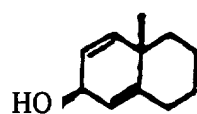
5



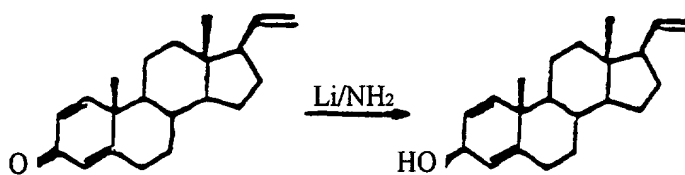
布朗等人 (Frederick Brown 和 Carl Djerassi) 《美国化学学会志》
(J.Amer.Chem.Soc.,) 1980 , 102 , 2 , 807 .

A12 :

10

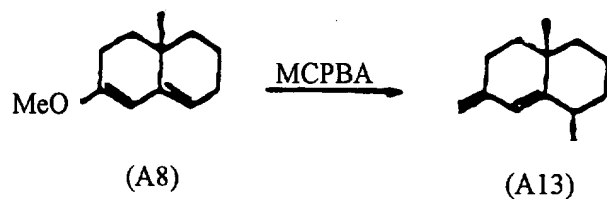
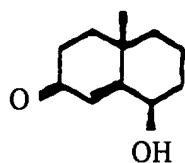


15

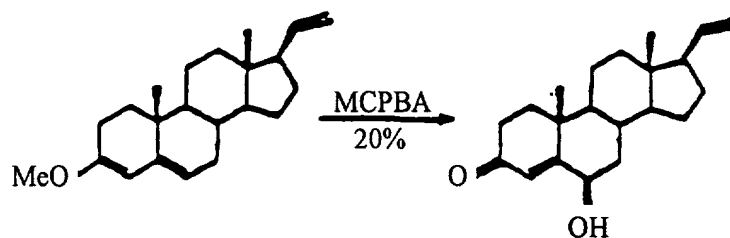


A13 :

20



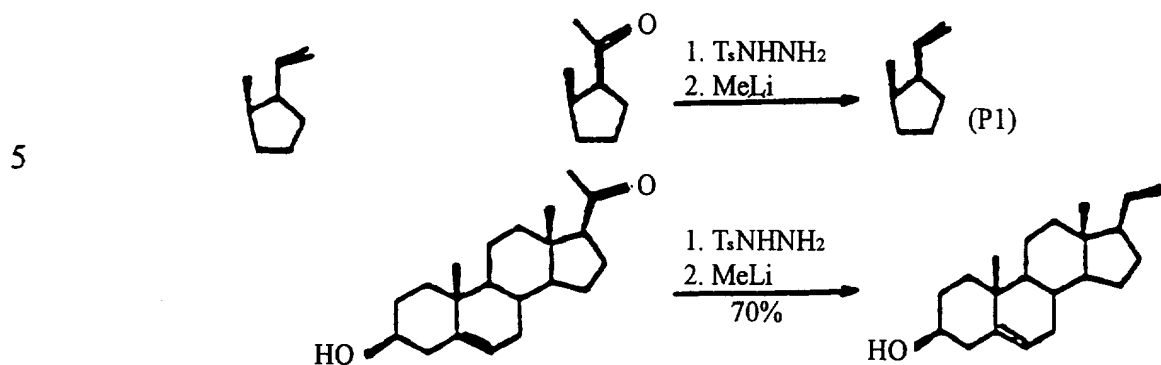
25



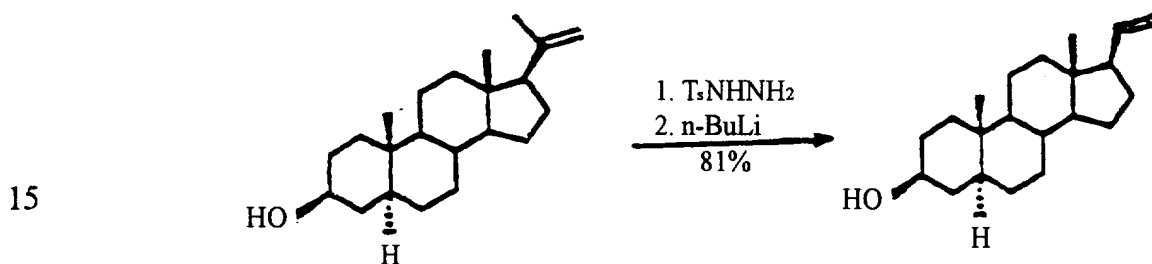
P 类基础物质合成

30

P1 :

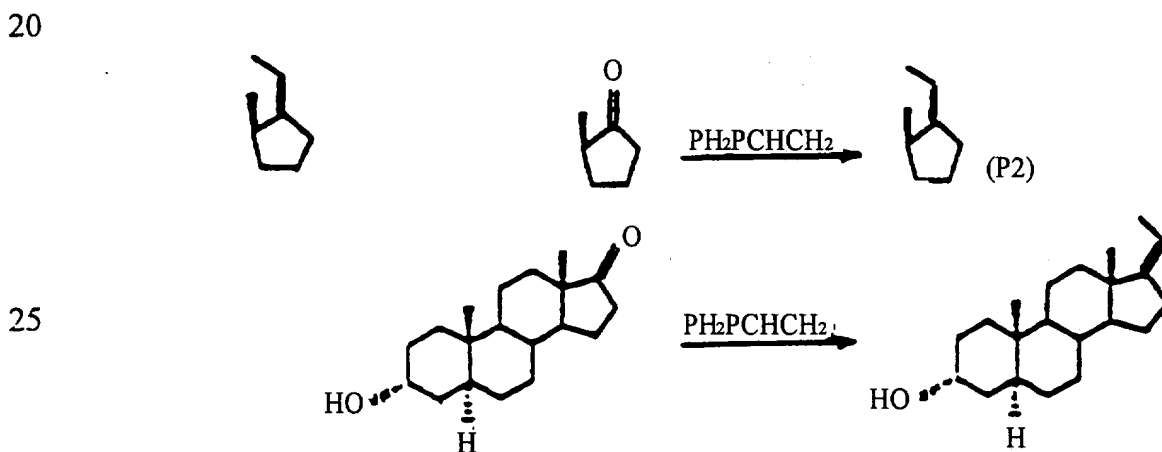


10 伯色等 (Ajay K.Bose 和 N.G.Steinberg 《合成》 (Synthesis) 1970, P.595

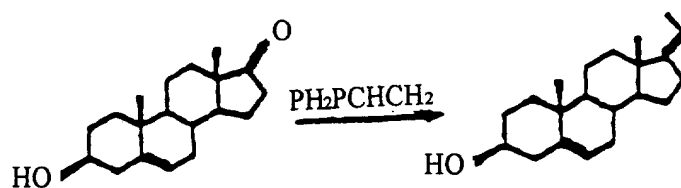


周等 (Steven R.Show 和 Treror C,Mc Morris 《类固醇》 (Steroids) 1977, Vol 30, No.3, P 389.

P2 :



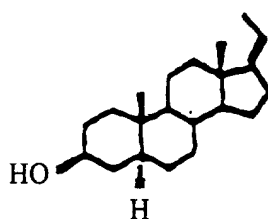
30 布列斯洛夫等 (Ronald Breslow 和 Louis Maresca) 《四面体通讯》 (Tetrahedron Letters) 1977, No.7, P 623.



5 哈兹拉等 (Braja G.Hazra , Vandana S. pore , Padmakar L.Joshi)《化学学会志》 (J.Chem.Soc.,) Perkin Trans I, 1993 , (15), 1819 - 22 .

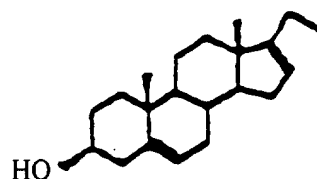
另外一种商业上可得到的基础物质, 比如 5α - 孕甾 - 17 (20) - 烯 - 3β - 醇 (Steraloids)

10



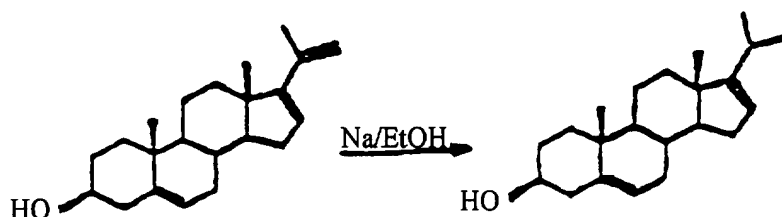
P3 :

15



这是一种商业可得到的基础物质, 比如: 孕甾 - 5,16 - 二烯 - 3β - 醇 (Steraloids)

20 当购买不到时, 可如下式进行合成:

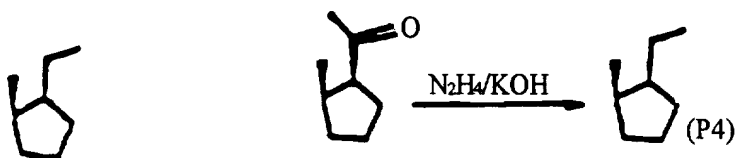


25

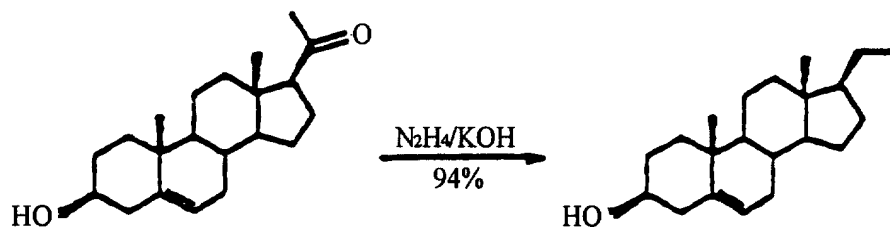
杜斯扎等 (John P. Dusza 和 Werner Bergman)《有机化学杂志》 (J. Org. Chem.,) 1960 , 25 , 79 .

30

P4 :



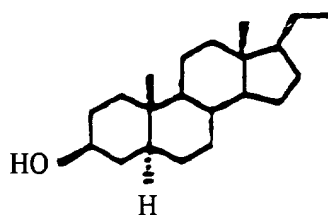
5



肖皮等 (C.W.Shoppee , Ruth E.Lack 和 B.C.Newman) 《化学学会志》 (J.Chem.Soc.,) 1964 , P 3388 .

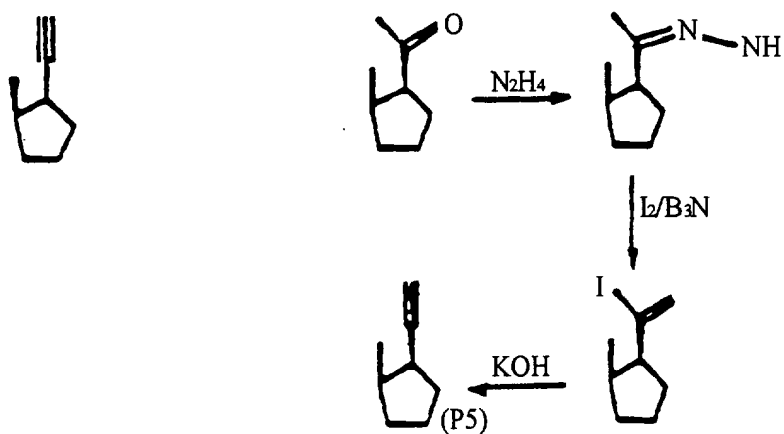
另一种商品化基础物质, 比如 5α - 孕甾 - 3β - 醇 (Steraloids) :

15



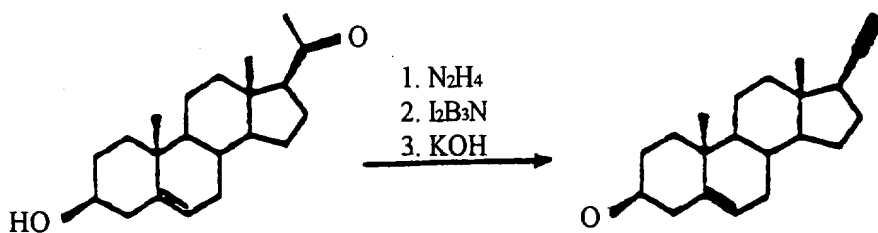
P5 :

20



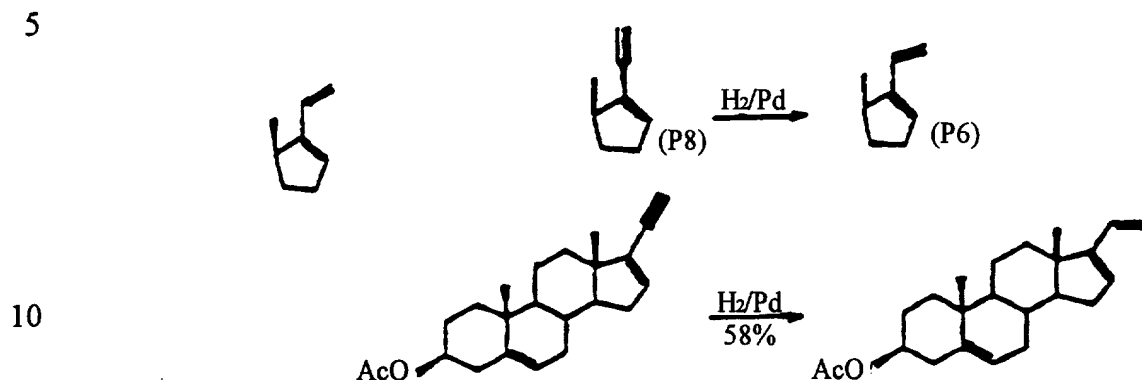
25

30



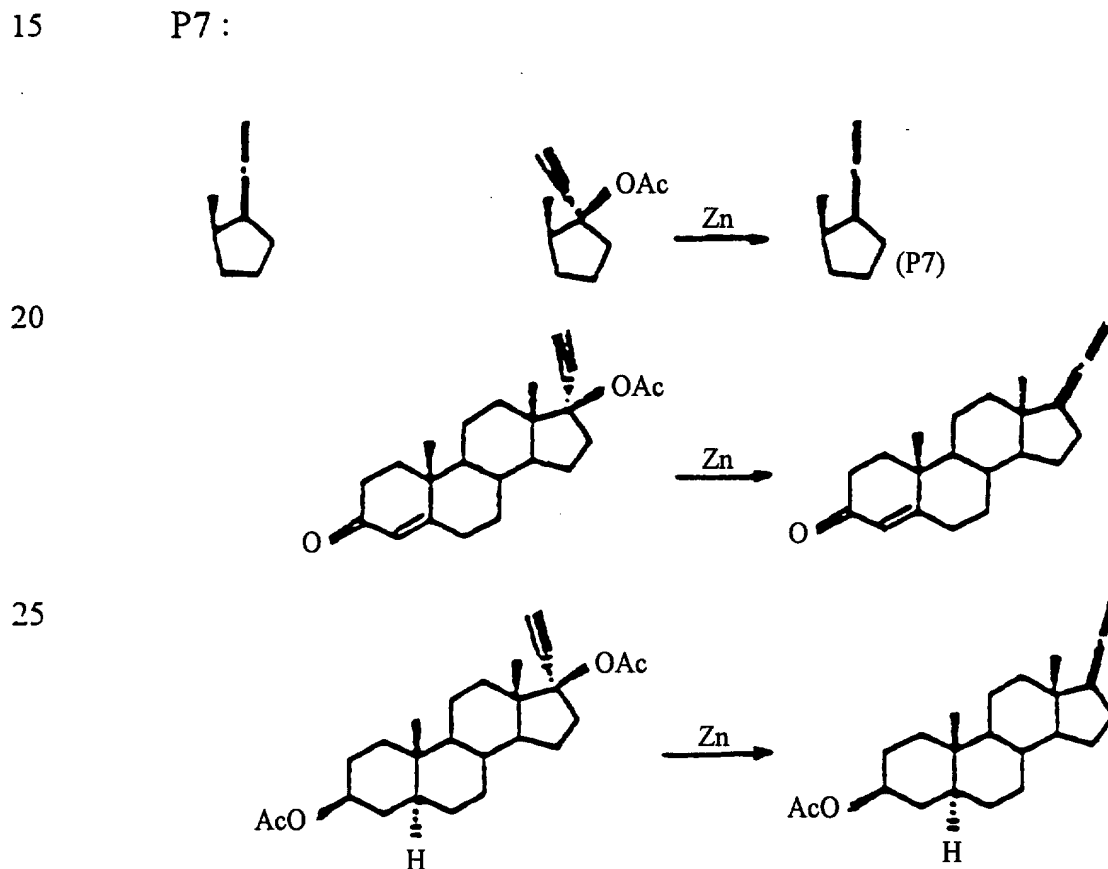
克鲁宾那等 (Alan M.Krubiner , Norman Gottfried 和 Eugene P.Oliveto)《有机化学杂志》(J.Org.Chem.,) 1969 , Vol.34 , No.11 , P.3502 .

P6 :



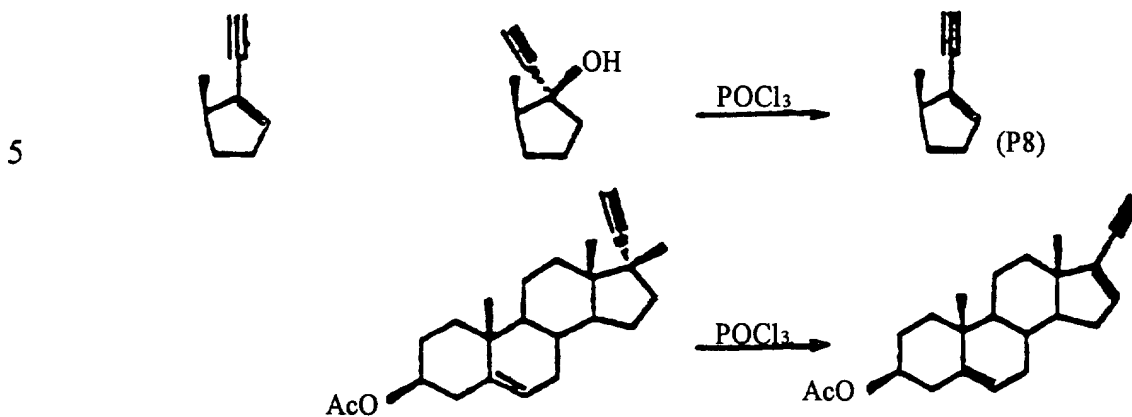
奥利维托等 (Eugene P.Oliveto , Corrine Gerold 和 Lois Johnson)《美国化学学会志》 1951 , 73 , 5073 .

P7 :

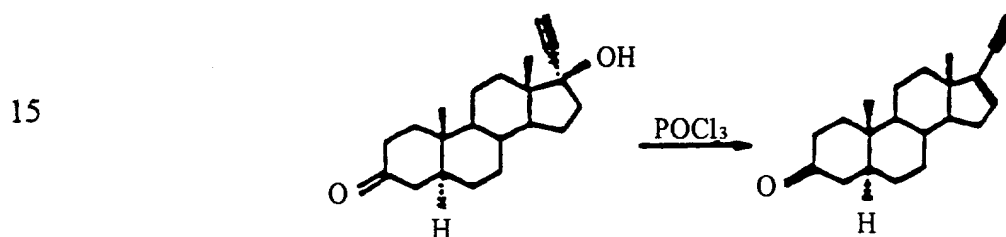


克拉布尔等 (Pierre Crabble 和 Esperanza Velarde) 美国专利 3,681,410 , 1972 .

P8:



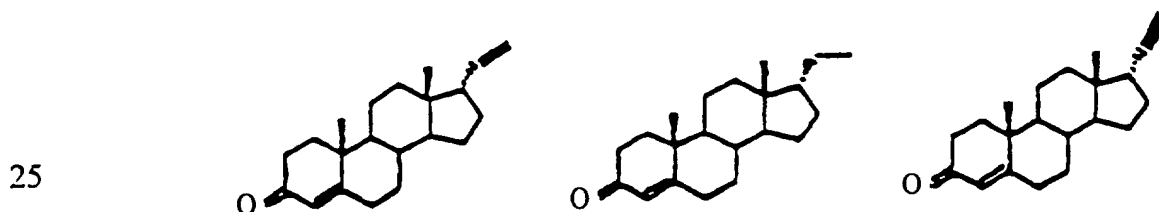
见吉卢德等 (Maya Dvolaitsky Anne M. Giroud 和 Jean Jacques) 《法国化学协会会报》 (Bull. Soc. Chim. France) 1963, 62.



法国专利 1,536,034, 1968.

17 α - 孕甾烷

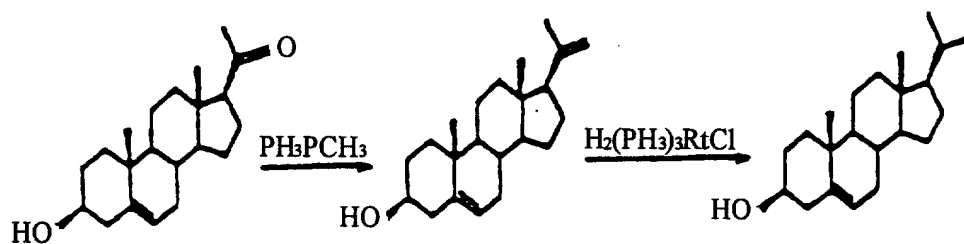
20 对于基础物质 P1、P4 和 P5、在 17 - 位的正常构形是 β 。然而, 相应的 17 α 类似物也可以用 17 α - 孕甾醇酮作为起始物来制备。比如:



克鲁宾那等 (Alan M. Krubiner, Norman Gottfried, 和 Engene P. Oliveto) 《有机化学杂志》, 1969, Vol 34, No. 11, P. 3502.

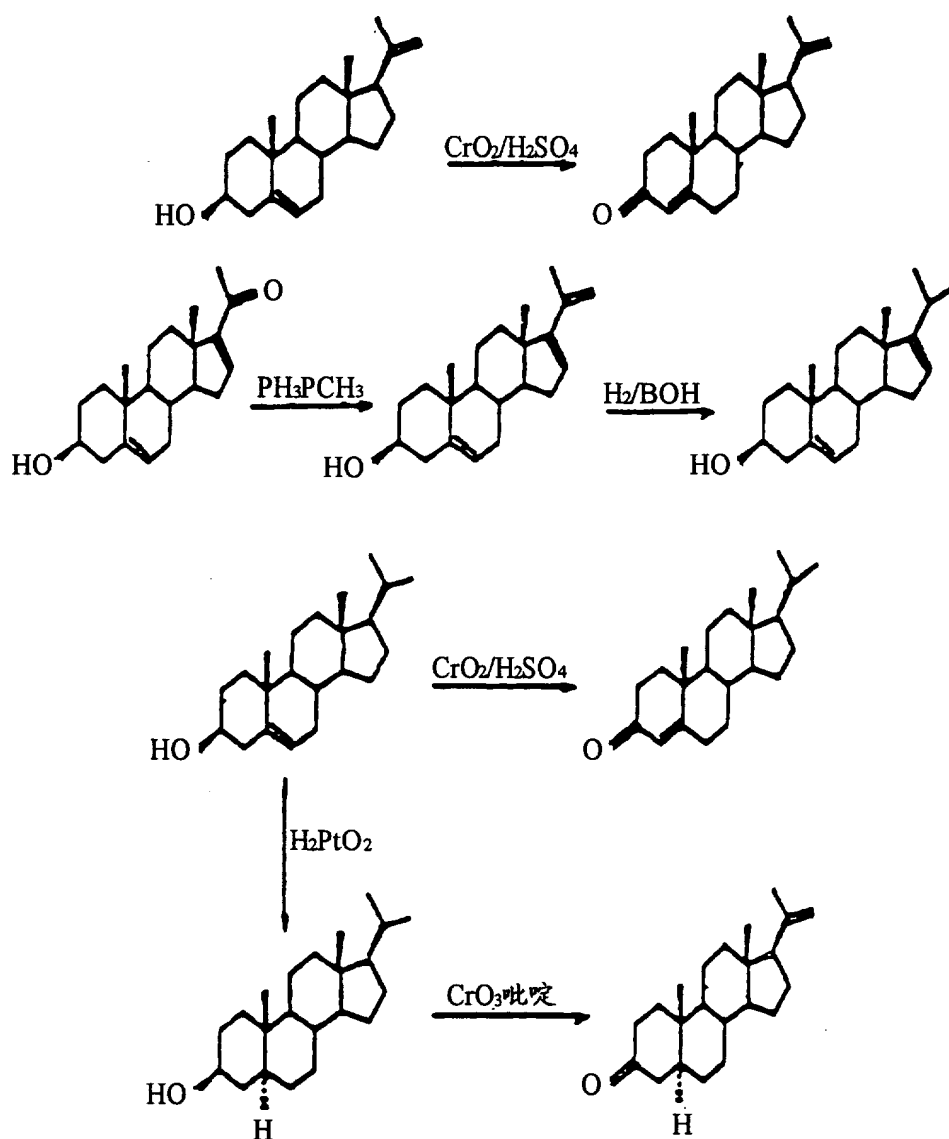
甲基孕甾烷

30 下面的方法可将甲基引入到无论哪种结构 (即 P₁、P₂、P₃、P₄ 和 P₆) 的 20 - 位上:



5

琼斯等 (J. Bryan Jones 和 Keith D - Gordon) 《加拿大化学杂志》
(Can. J. Chem.,) 1972 , Vol, 50, p. 2712 .



10

15

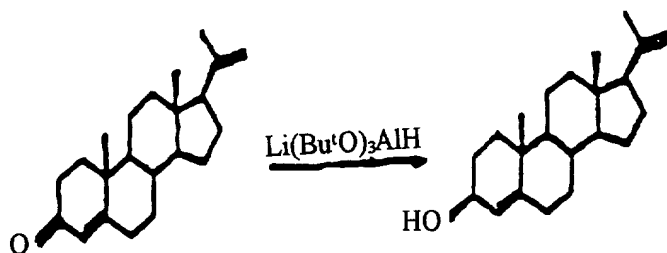
20

25

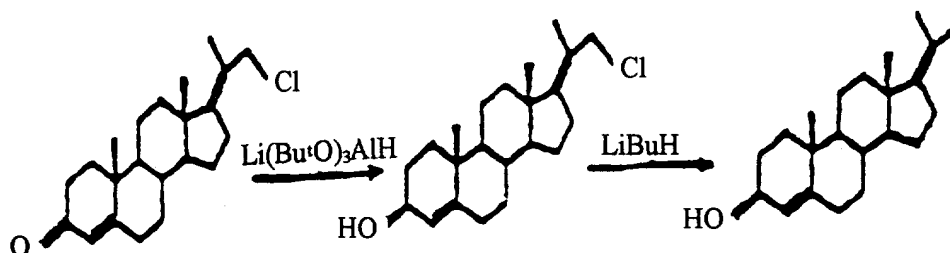
30

杜兹札等 (John P. Dusza 和 Werner Bergmann) 《有机化学杂志》
1960 , 25 , 79 .

5



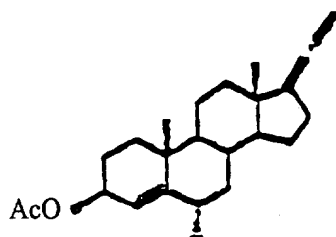
10



卢海德 (David G. Loughhead) 《有机化学杂志》 1985 , 50 , 3931 .

美国专利 3,681,410 公开了 6 α - 甲基类似物的制备方法:

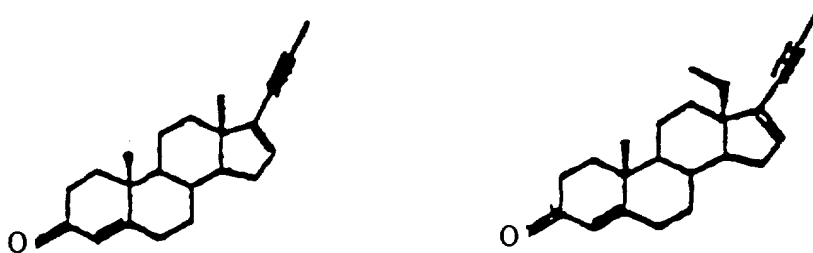
15



20

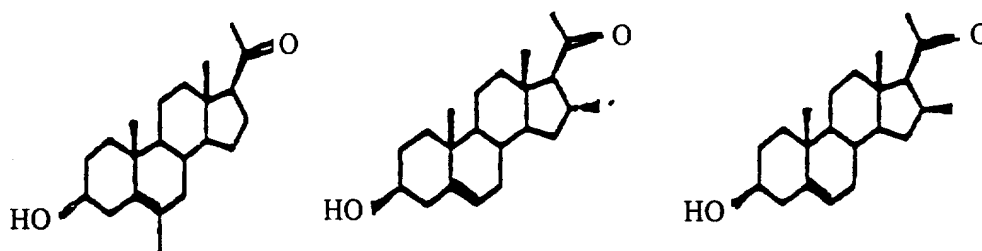
美国专利 3,492,318 公开了 18 - 和 21 - 甲基类似物的制备方法:

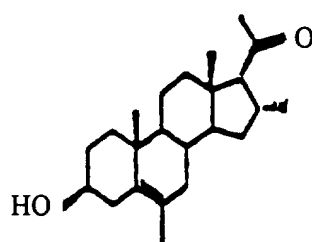
25



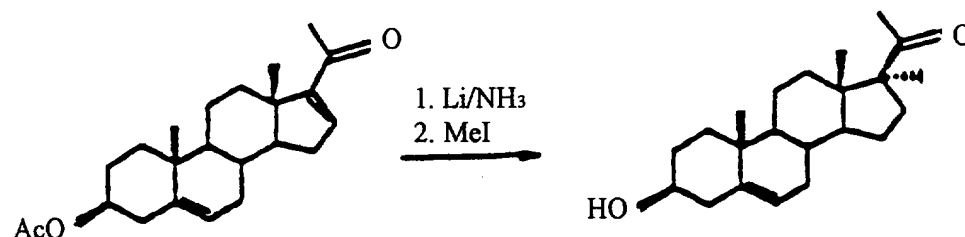
某些甲基化的孕甾醇酮前体是商品化的, 可得到 6, 16 $\alpha(\beta)$ - 甲基;

30





此外也容易得到 17 α - 甲基孕甾醇酮: 法国专利 1,363,191:



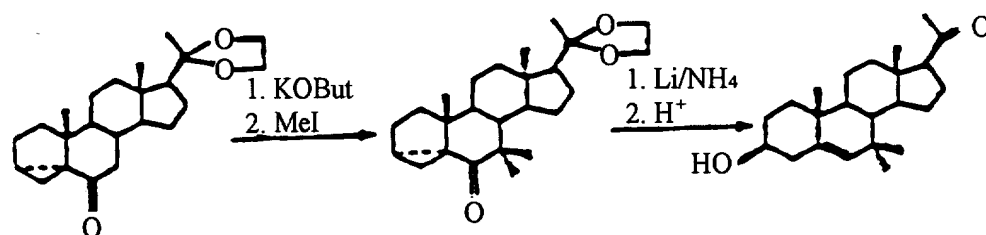
因此, 使用适当的甲基孕甾醇酮前体也可以制备在 6、16 或 17 位带有甲基的由孕甾醇酮合成的化合物。

通过三种通用方法中的一种可以制备如所述的 18, 21 - 二甲基孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 20 - 炔 - 3 - 酮之类的二甲基化合物:

第一种方法将比如在 6、16 或 17 位甲基化的前体与在比如 20 位引入甲基的方法结合。

第二种方法使用了二甲基化的前体, 比如商品化的 6, 16 α - 二甲基孕甾烯醇酮。

在下面的例子中叙述了其它二甲基化孕甾烯醇酮前体的合成方法:



7,7-二甲基孕甾烯醇酮

朱利亚等 (Sylvestre Julia, Colette Neuville 和 Pierre Simon 《法国化学协会会报》 1962, 1495.

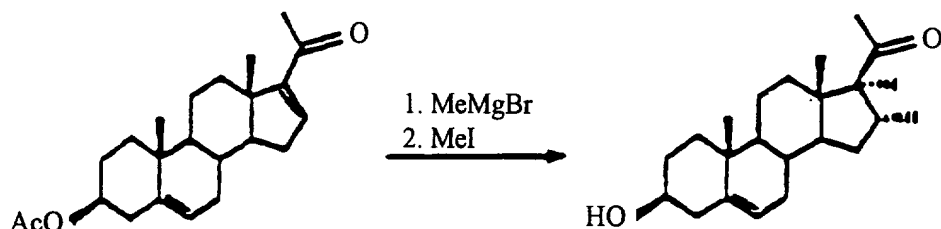
5



16,16-二甲基孕甾烯醇酮醋酸酯

夏皮罗等 (Elliot Shapiro, Theodore Legatt, Lois Weber, Merl Steinberg, A. Watnick, M. Eisler, Marilyn Gilmore, Hennessey, C. T. Coniglio, W. Charney 和 Eugene P. Oliveto 《医药化学杂志》 (J. Med. Pharm. Chem.) 1962, 5, 975.

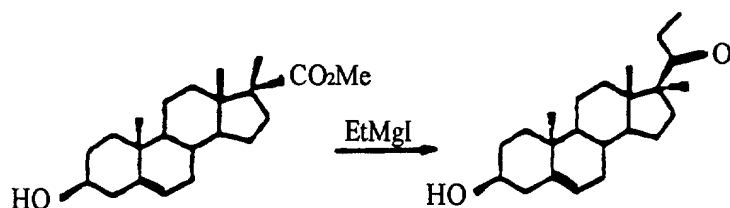
15



16 α ,17 α -二甲基二甲基孕甾烯醇酮

凯恩斯等 (James Cairns, Colin L. Hewett, Robert T. Logan, George McGarry, Donald F. M. Stevenson 和 Gilbert F. Woods) 《化学协会志》 Perkin I, 1976, 1558

20



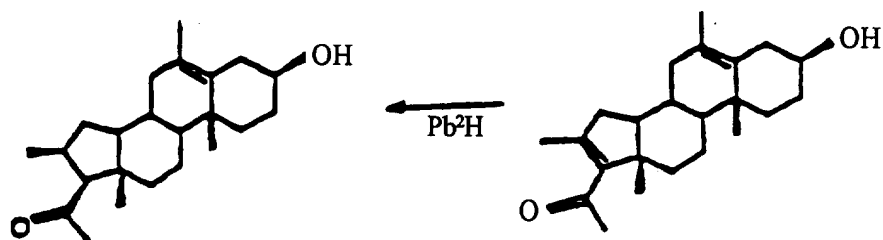
25

17 α ,21-二甲基二甲基孕甾烯醇酮

德更西等 (R. Deghenghi 和 R. Gaudry) 《美国化学学会志》 1961, 4668.

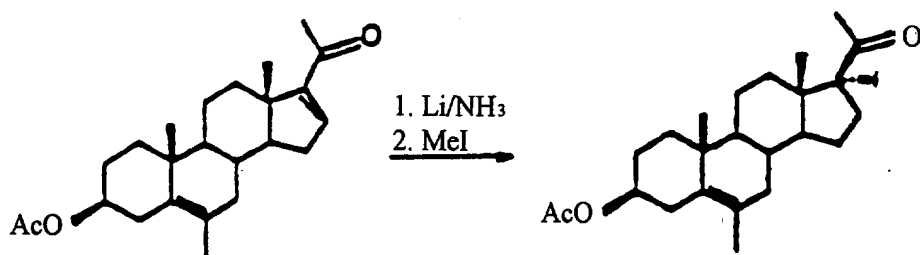
英国专利 927, 515:

30



5

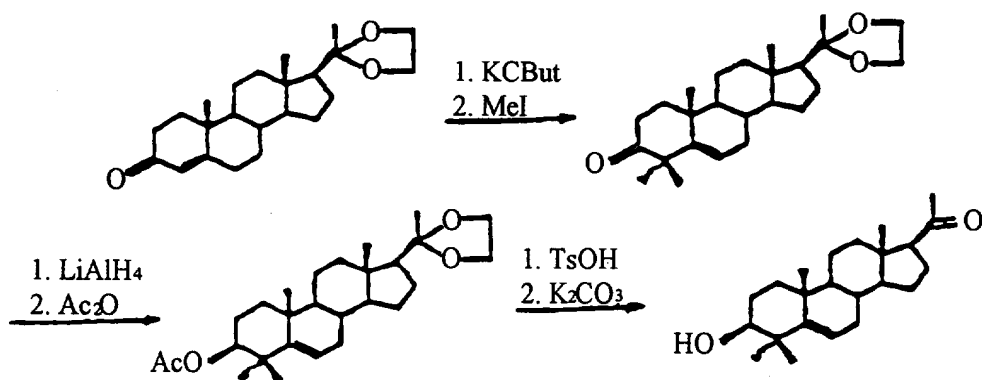
6,16 β -二甲基孕甾烯醇酮



10

6,17 α -二甲基孕甾烯醇酮醋酸酯

德更西等 (Romano Deghenghi 和 Roger Gaudry)《四面体通讯》
1962, No. 11. P489

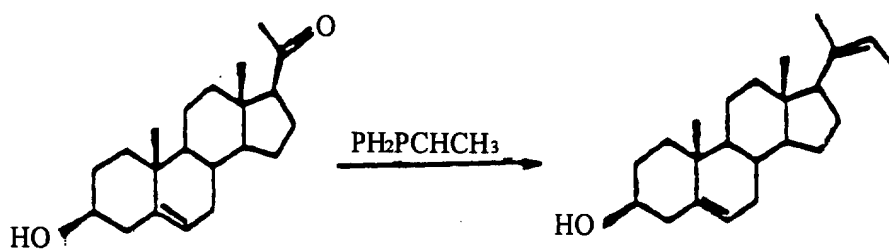


15

4,4-二甲基孕甾烯醇酮

亚当斯等 (W. J. Adams, D. K. Patel, Vo Petrow, I. A. Stuart - Webb
和 B. Sturgeon) 《化学学会志》 1956, 4490 .

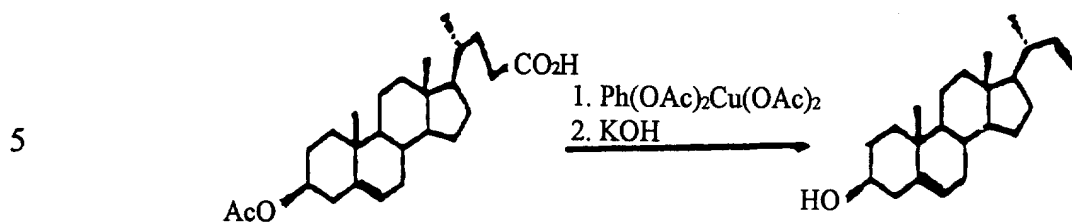
第三种方法由未甲基化的前体如孕甾烯醇酮开始, 如下例使用引入
两个甲基的方法:



30

20,21-二甲基孕-5,20-二烯-3 β -醇

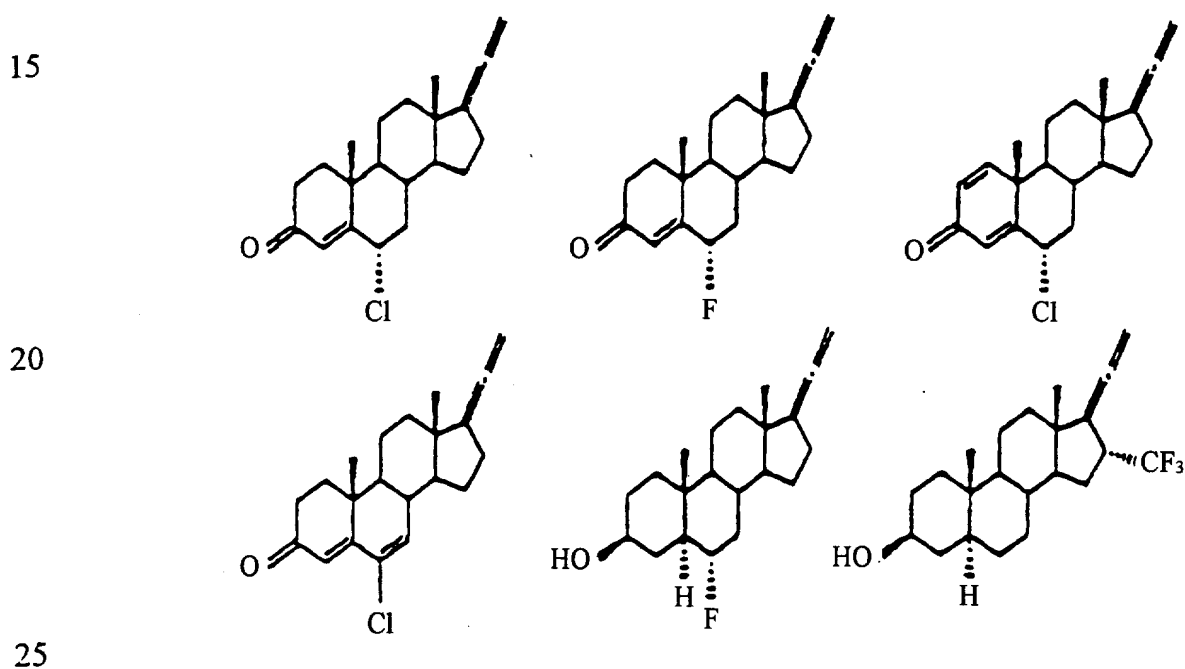
20, 21 - 二甲基孕甾烷也已知为 24 - 失碳胆甾烷。24 - 失碳胆甾烷为可通过胆甾烷前体降解而制备，见下例：



见平野等人 (Yutaka Hirano, Tadasu Eguchi, Masaji Ishigmo 和 Nobuo Ikekawa) 《制药化学会刊》 (Chem, Pharm. Bull.,) 1983 , 31(2), 394 .

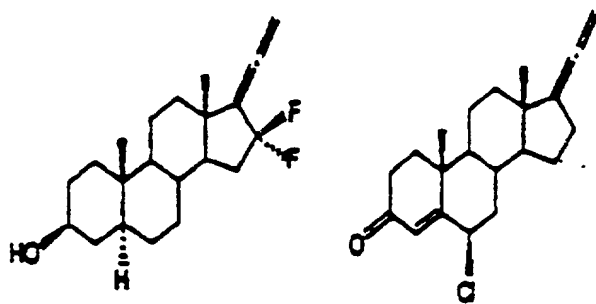
卤代孕甾烷

美国专利 3, 681, 410 叙述了如下化合物的制法：

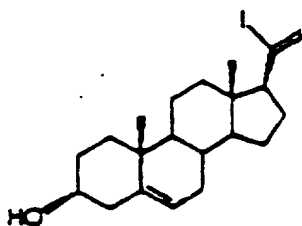


30

5

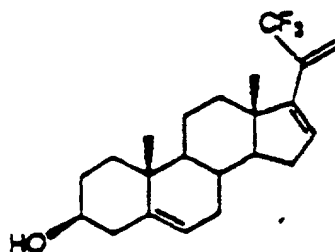


10



巴吞等人 (Derek H. R. Barton, George Bashiardes 和 Jean - Louis Fourrey) 《四面体通讯》 1983 , Vol 24 , 1605 .

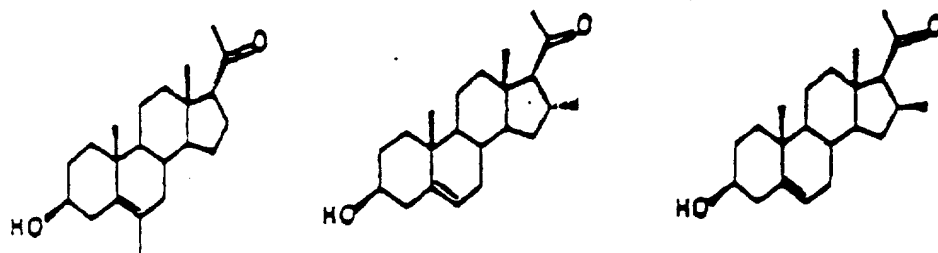
20



姜等人 (Biao. Jiang 和 Yuanyao Xu) 《四面体通讯》 1992 , Vol 33, 511 .

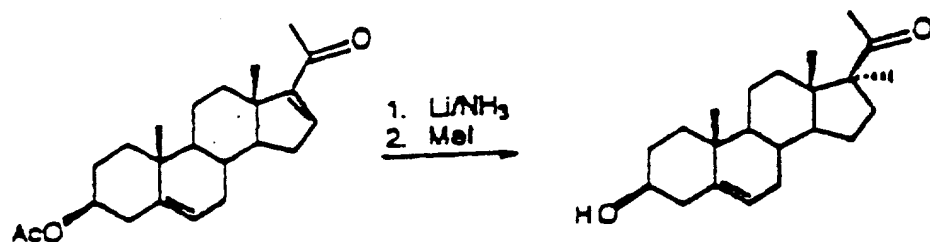
某些甲基化的孕甾烯醇酮前体是商业化的, 可得到 6, 16 α (β) 甲基:

25



30

此外, 17 α - 甲基孕甾烯醇酮是容易得到的: 法国专利 1, 363, 191 :



因此，使用适当的甲基孕甾烯醇酮前体也可以由孕甾烯醇酮制备在 6、16 或 17 位常有甲基的合成的化合物。

表格 II 胆甾烷

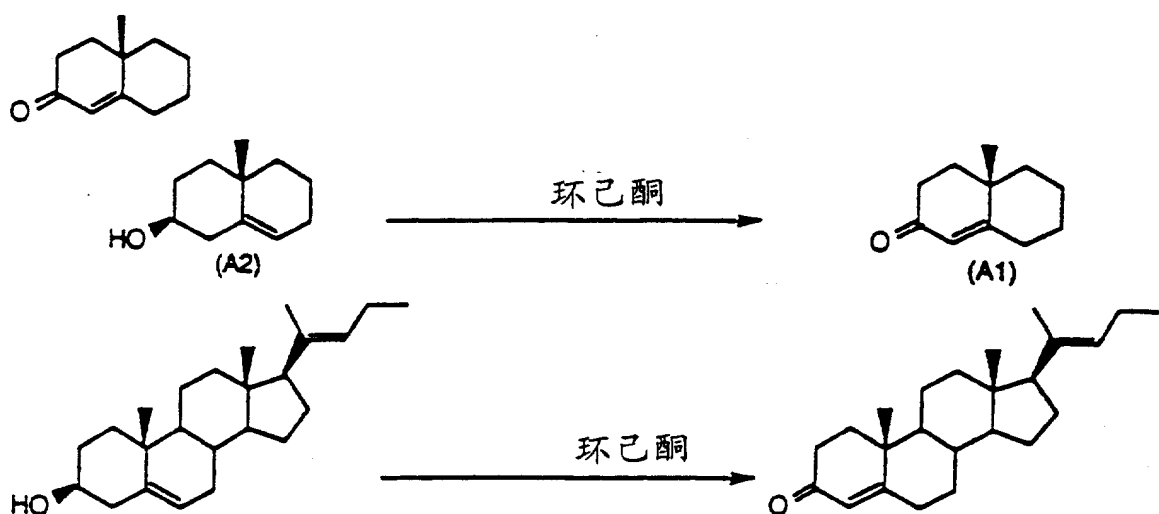
	1	2	3	4	5	6	7
1							
2							
3							
6							
8							
11							
13							

基础物质合成

参照前面表格，对于在给定的行（A1 ~ A13）及列（C1 ~ C7）的基础物质，下面是举例的合成方法。

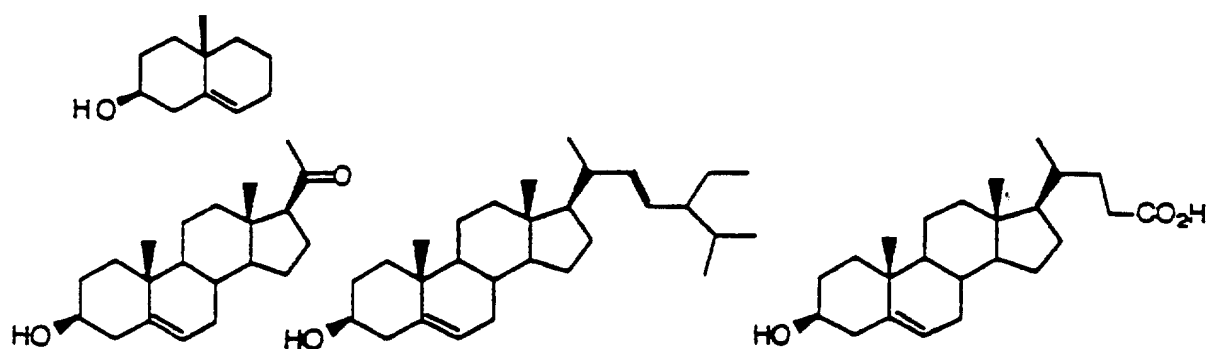
A 类基础物质的合成

A1:



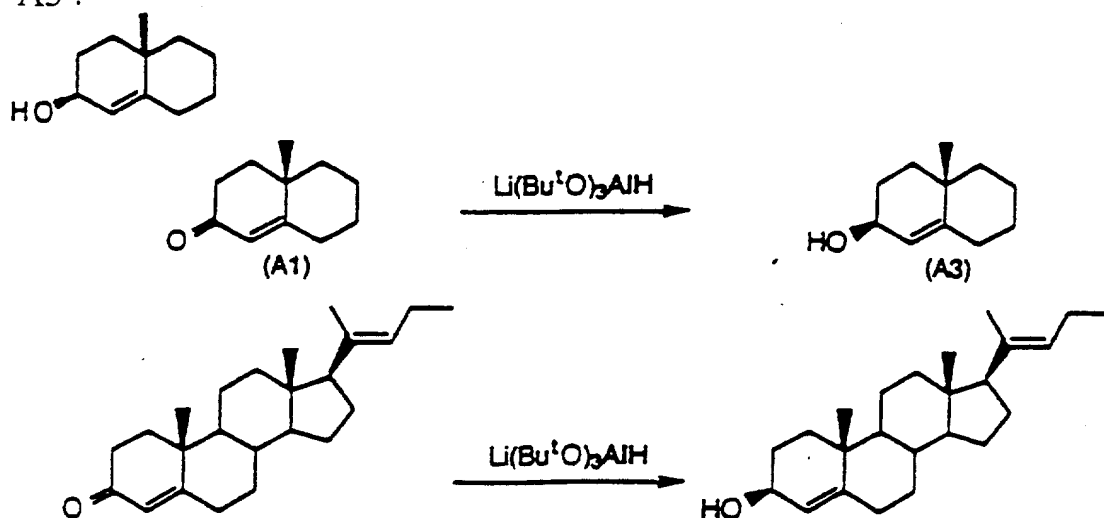
见实施例

A2:



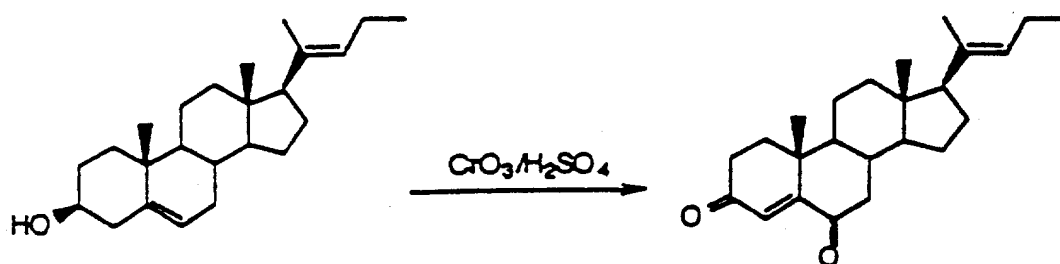
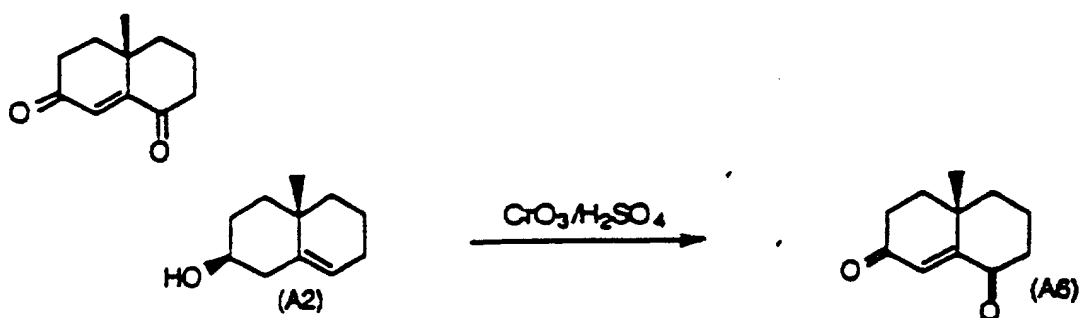
这是一种商品化基础物质，比如孕甾烯醇酮、豆甾醇、胆酸。

A3:



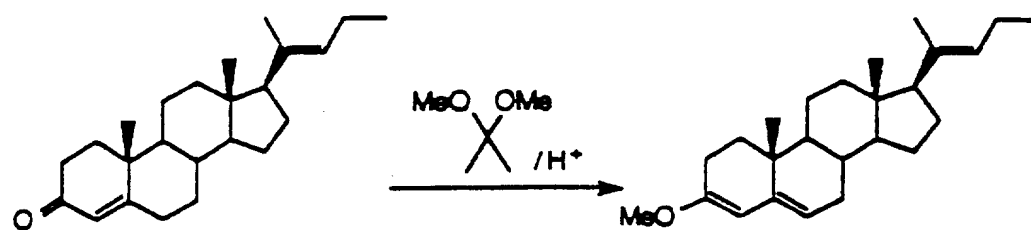
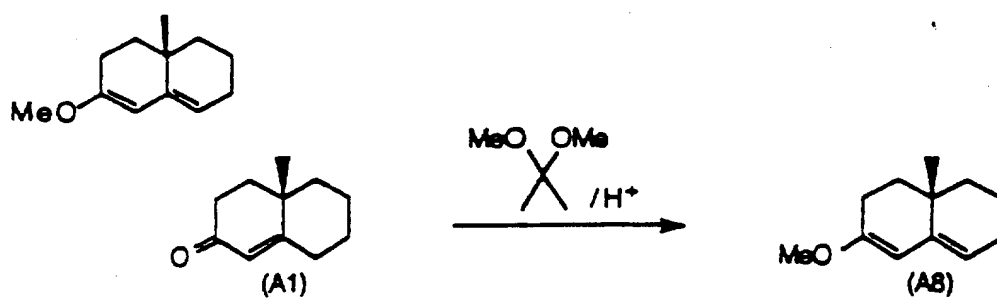
见实施例

A6:



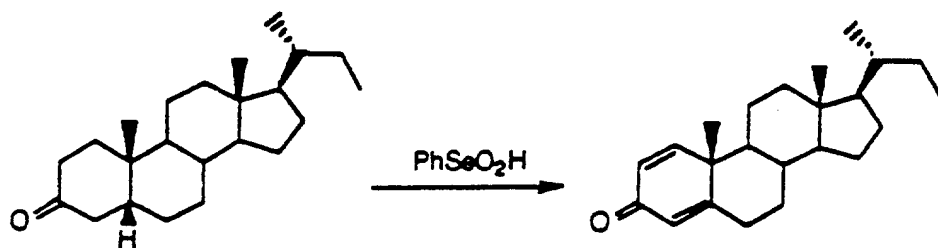
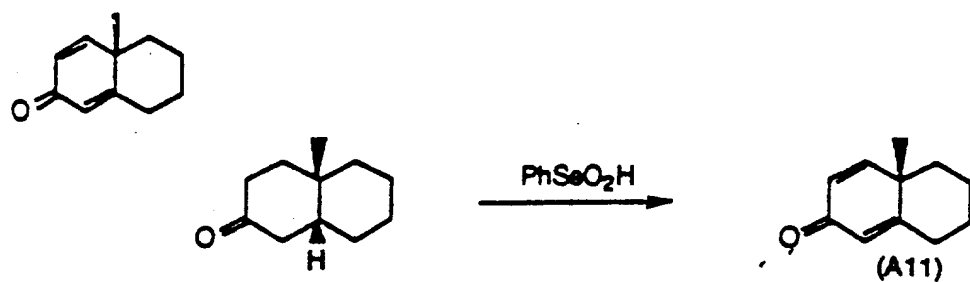
见实施例

A8:



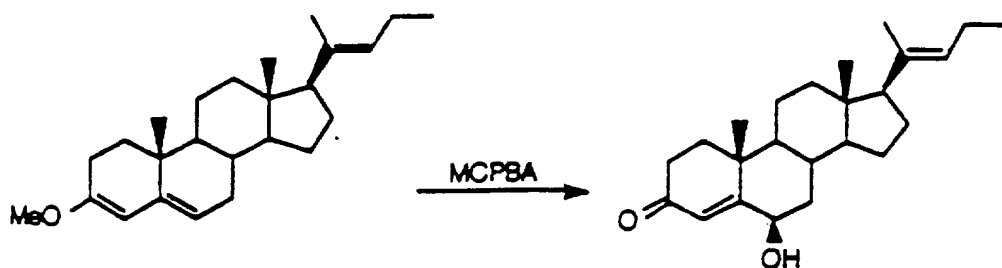
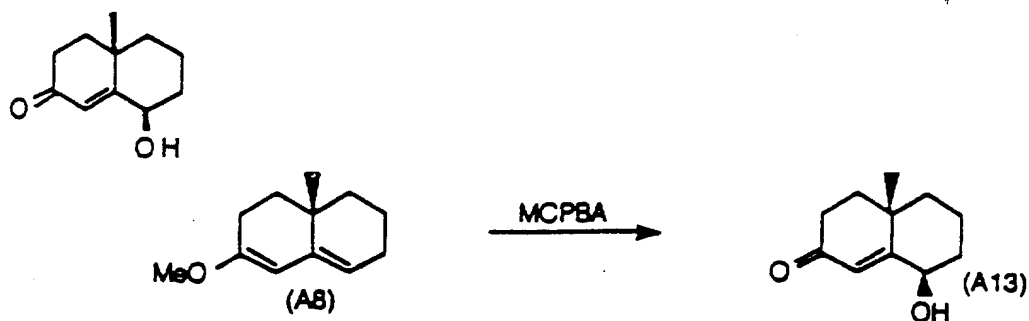
见实施例

A11:



巴吞等 (D. H. R. Barton, J. Boivin, D. Crich 和 C. H. Hill) 《化学学
15 会志》 Perkin Trans I, 1986, p. 1805 .

A13:

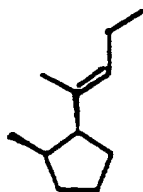


见实施例

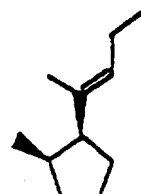
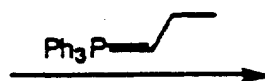
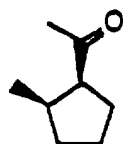
30

C 类基础物质合成

C1:

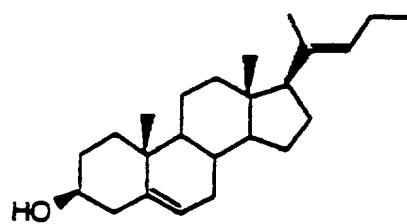
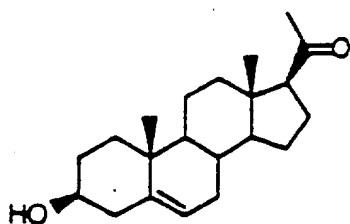


5



(C1)

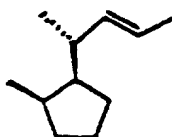
10



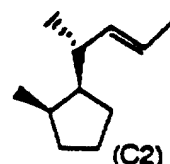
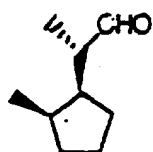
15

施密特等 (J. P. Schmit, M. Piraux 和 J. F. Pilette) 《有机化学杂志》
1975, Vol, 40 No. 11 p. 1586 .

C2:

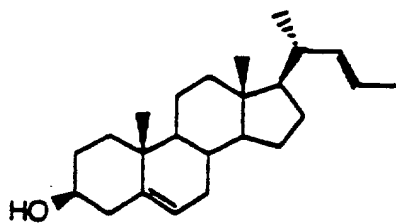
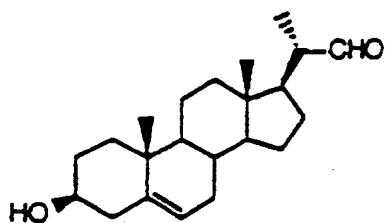


20



(C2)

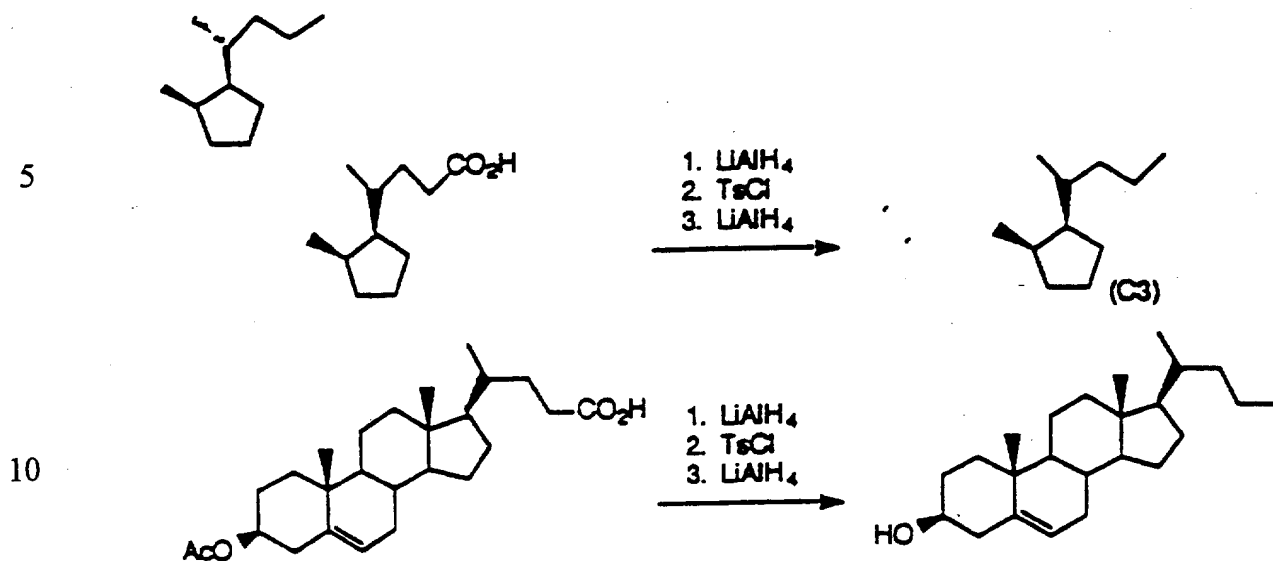
25



30

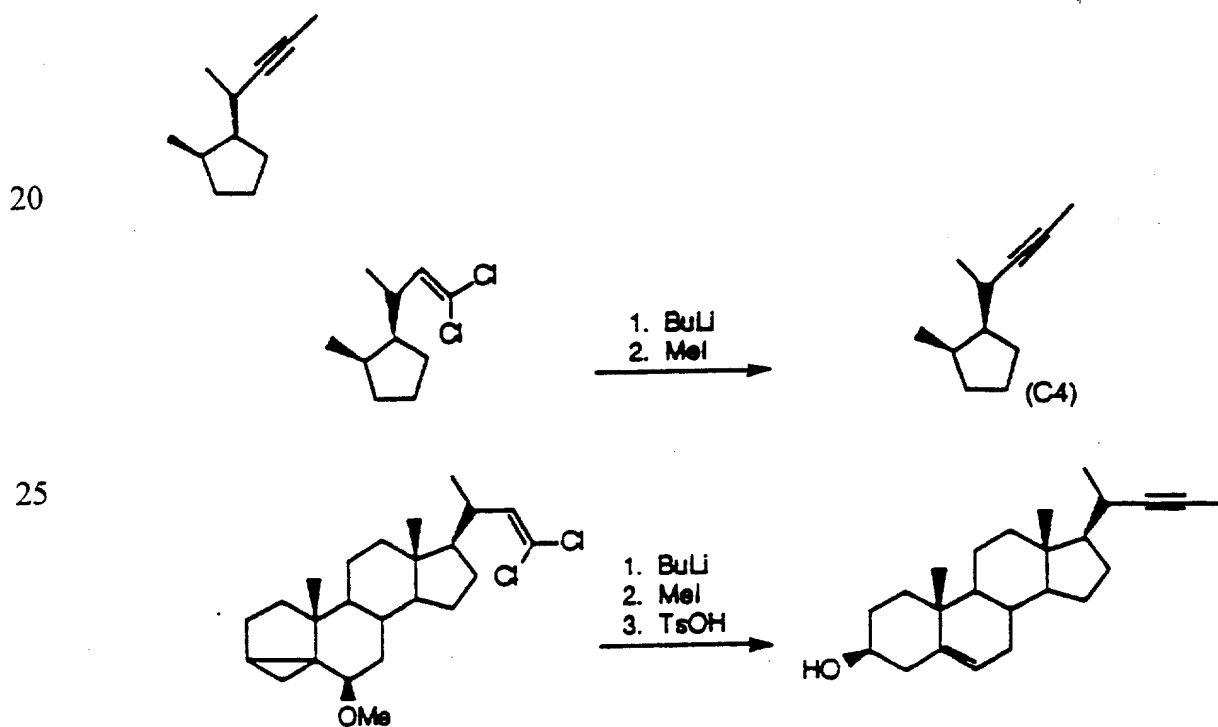
伯格曼等 (W. Bergmann 和 J. P. Dusza) 《有机化学杂志》 1958 ,
Vol: 23 , p. 1245 .

C3:



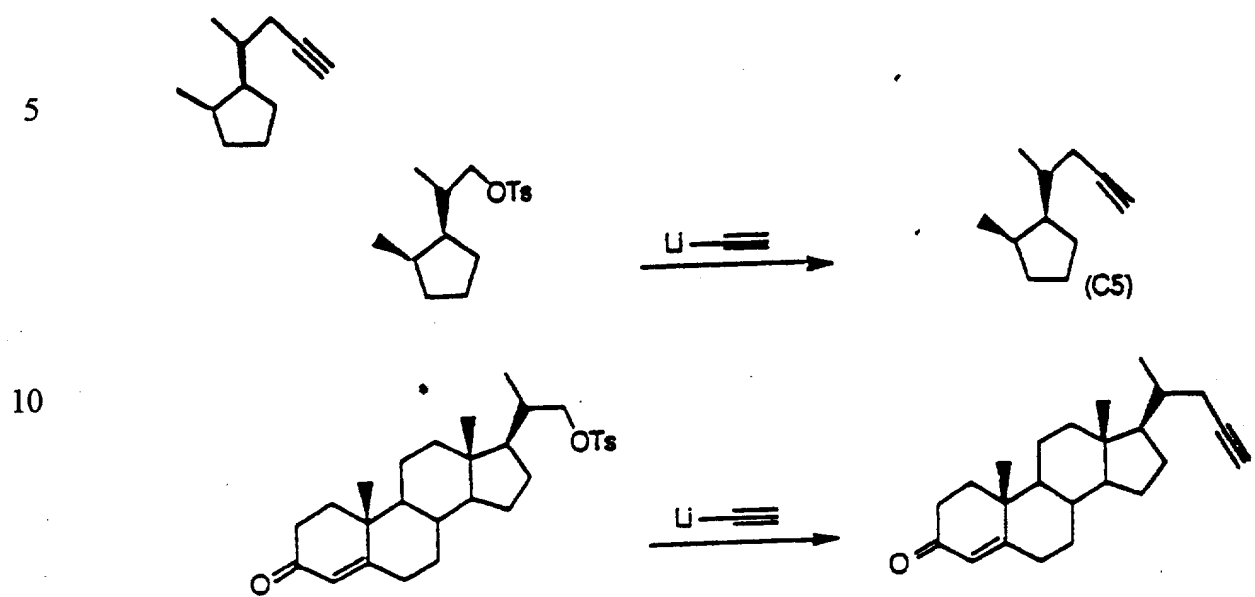
里尔等 (J. E. Van Lier 和 L. L. Smith) 《有机化学杂志》 1970 ,
Vol. 36, No. 8, p. 2631 .

C4:



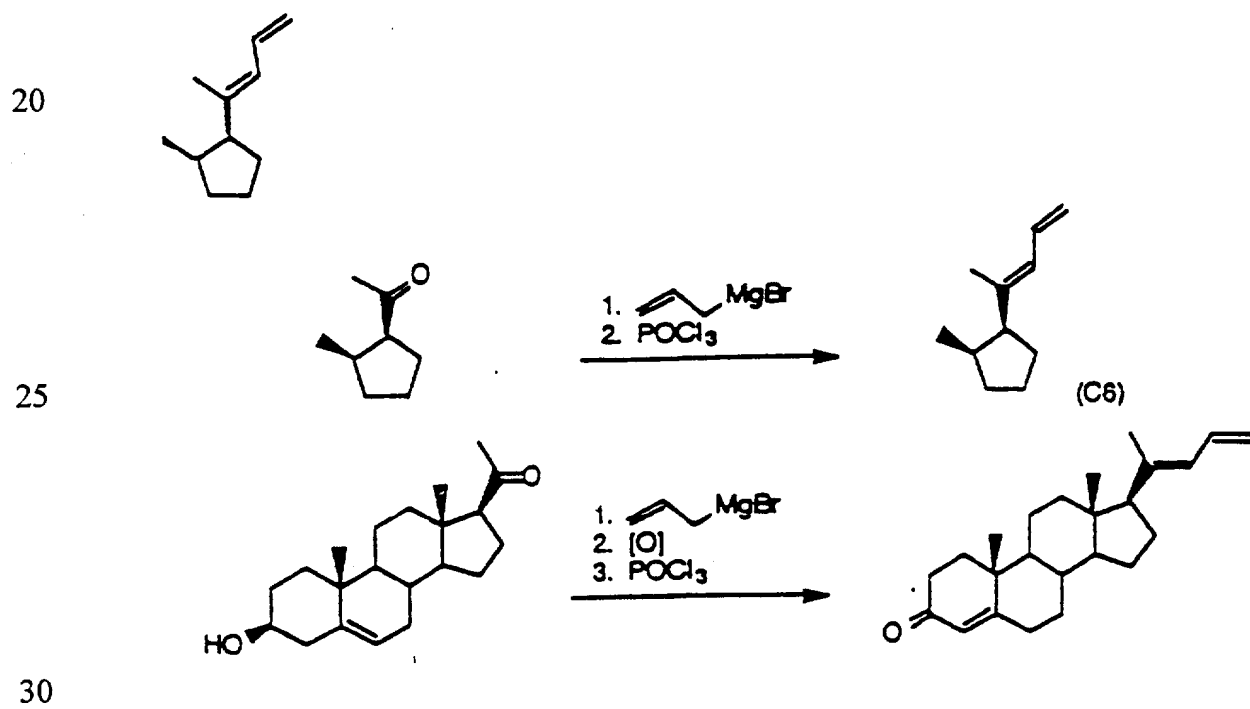
布戈尔等 (A. Burger, F. Colohert, C. Hetru 和 B. Luu) 《四面体》
1988 , Vol. 44, No. 4, p. 1141 .

C5:



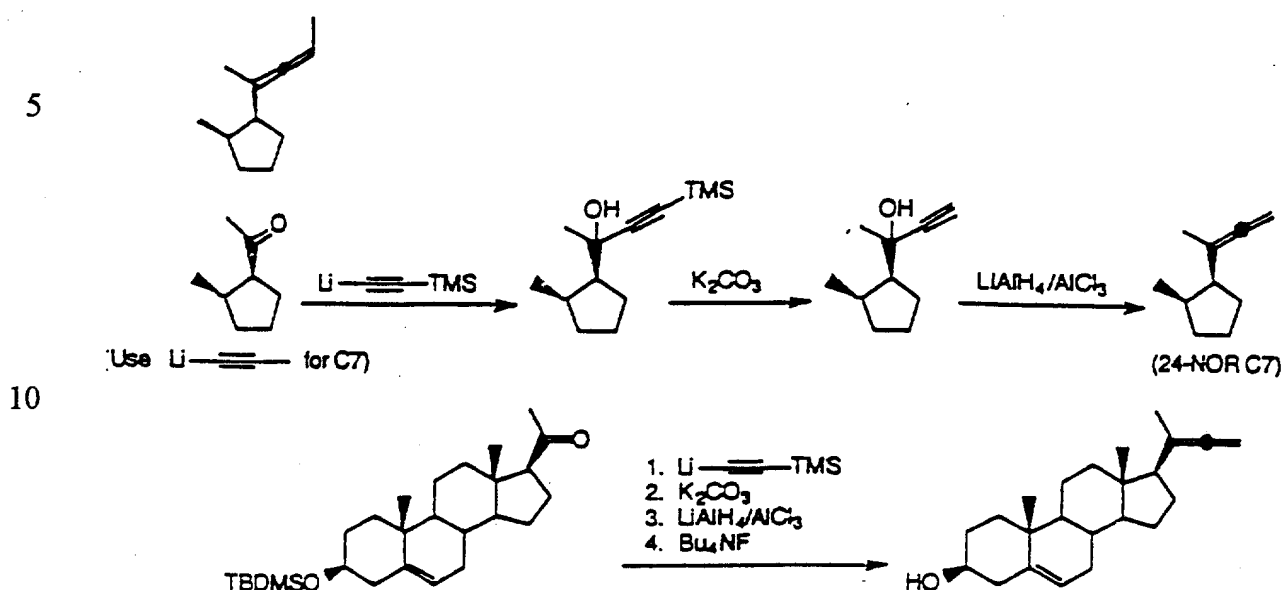
15 图那 (A. B. Turner) 《化学和工业》 (Chemistry and Industry)
1979, p 385.

C6:



斯多克 (Gstoeck 和 H. Stein), 德国专利 854, 517, 1952.

C7:

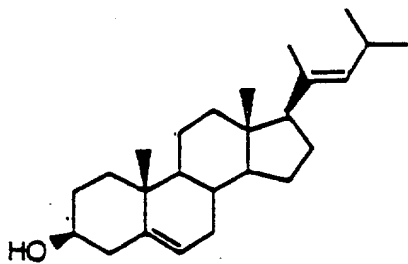


15 布戈尔等 (A. Burger, J-P. Roussel, C. Hetru, J. A. Hoffmann 和 B. Luu) 《四面体》 1989, Vol. 45, No. 1, p 155 .

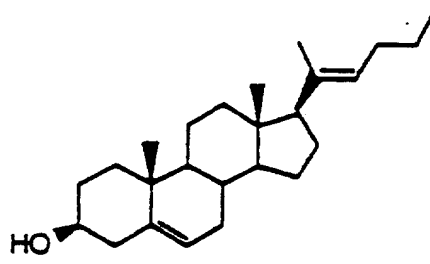
24 - 降甾和 24 - 甲基胆甾烷

使用类似的方法可以制备具有一个短侧链或在 24 位有一个碳原子的长侧链的结构。用类似方法也可得到 23 - 甲基胆甾烷。见下文实施例。

20



23 - 甲基

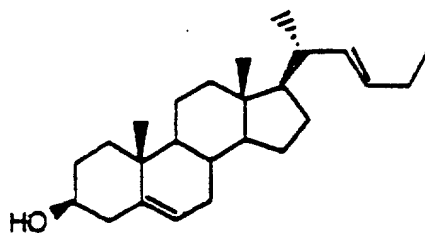


24 - 甲基

25

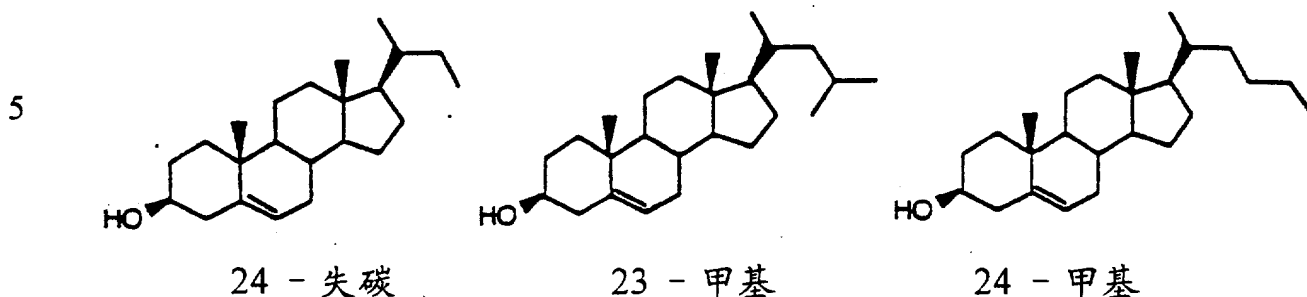
施密特等 (J. P. Schmit, M. Piraux 和 J. F. Pilette) 《有机化学杂志》 1975, Vol, 40, No. 11, p. 1586

30

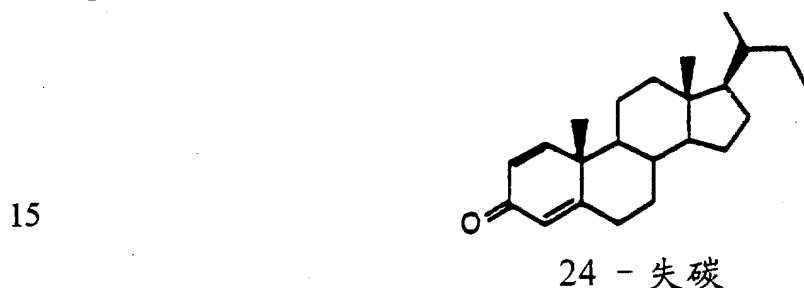


24 - 甲基

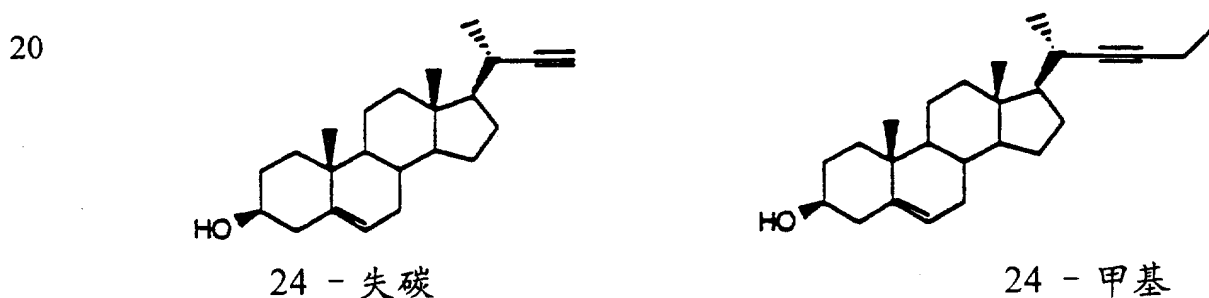
谢赫 (Y. M. Sheikh 和 C. Djerassi) 《类固醇》 1975, Vol. 26(1), p. 129 .



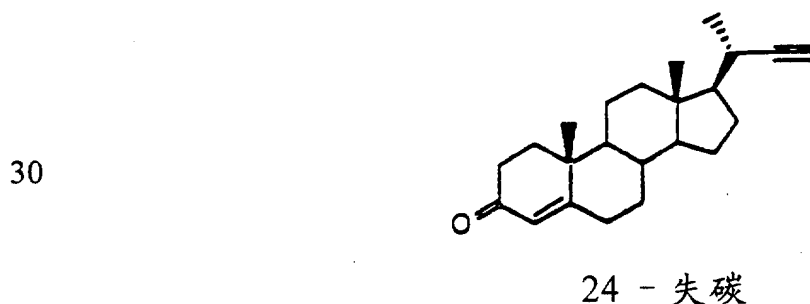
森崎等 (M. Morisaki, M. Shibata, C. Duque, N. Imamura 和 N. Ikekawa) 《化学制药会刊》 (Chem. Pharm. Bull.) 1980, Vol. 28 (2), p 606 .



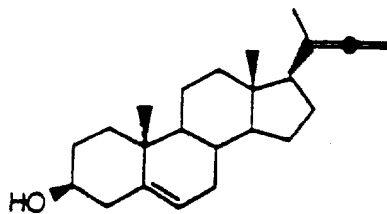
巴吞等 (D. H. R. Barton, J. Boivin, D. Crich 和 C. H. Hill) 《化学学会志》 Perkin Trans. I, 1986 , p. 1805 .



25 伯戈尔等 (A. Burger, F. Colobert, C. Hetru 和 B. Luu) 《四面体》 1988 , Vol. 44, No. 4, p. 1141 .



特罗斯特等 (B. M. Trost, R. J. Kulawiec 和 A. Hammes) 《四面体通讯》 Vol. 34, No. 4, p. 587。



24 - 失碳

伯戈尔等 (A. Burger, J-P. Roussel, C. Hetru, J. A. Moffmann, 和 B. - ,
10 Luu) 《四面体》 1989 , Vol, 45, No. 1, p 155。

C. 合成方法

1. 制备 3 -、6 -、19 -、20 - 和 21 - 位衍生物

在本发明方法中使用的化合物是在 3 -、6 -、19 -、20 - 和
21 - 位被取代的孕甾烷类固醇。3 - 取代类固醇中许多是可来源于氧代
15 类固醇的已知化合物。正如图 1 中所示, 孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 - 酮
(1)可转化为 3, 5, 20 - 三烯醚 (2)或 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 酮 (3),
它们分别是 6 - 取代和 3 - 取代羟基衍生物的原料。

通过与烷基化试剂如氟硼酸三甲基镱盐、氟硼酸三乙基镱盐或氟磺
酸甲酯等在惰性氯代烃溶剂如二氯甲烷中反应, 从其相应的羟基类固醇
20 制备烷氧基衍生物。另外, 也可以在极性质子惰性溶剂如 DMF、DMSO
和六亚甲基磷酰胺中和烷基化试剂如 NaH、KM 或 KOBut、氧化银或氧化
钡反应。

合成类固醇的一般操作程序是本领域技术人员公知的。这时, 必须
确定反应时间和温度。这可由常规方法来确定。在加入所需的试剂后,
25 在惰性气氛下搅拌混合物, 每隔 1 小时取出一份反应物。用色谱分析这
一份反应物以监测原料是否消失。当原料消失时开始加工操作。如果在
24 小时内原料还未消耗, 则将混合物加热至回流, 如前述地每小时取样
分析, 直至原料消失, 在此情况下, 让混合物冷却, 然后开始加工操作。

用本领域熟练技术人员公知的色谱和/或结晶方法进行产物的纯
30 化。

2. 制备 19 - OH 衍生物

合成 19 - 羟基 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

在示意图 3 中提供了此化合物的合成方法

D. 药物组合物和用法

本发明的一个实施方案是一种改变个体下丘脑功能的方法，另一个实施方案则是改变个体的自主功能。这些自主功能包括但不限于心率、呼吸频率、脑波样式（ α 皮质活性百分比）、体温等。另外一些实施方案包括但不限于减少副作用、降低个体的消极情绪和负面性格特质的方法。另一个实施方案是治疗妇女经前紧张的方法。所有这些实施方案都借助于非系统地经鼻部给药方法，使用某些孕甾烷或胆甾烷类固醇，结合使用孕甾烷和胆甾烷类固醇，以及结合使用一种或几种孕甾烷或胆甾烷类固醇和一种或几种甾甾烷和/或雌甾烯类固醇来实现。

这种特定的给药方式与其它一些方式如口服或注射之间的区别有几个重要的方面，这是由于由鼻部给药类固醇配体能提供与犁鼻器的直接接触。在本发明的方法中，不用药丸或针剂，即不使用非侵入的方式，而直接向在鼻道中和犁鼻器上的化学感受器给入适当的配体。如在本文中所述的，药物通过配体和分布在鼻子中，特别在犁鼻器中的特异感受器结合而发挥其作用。而且药物的作用方式是通过神经系统而不是通过循环系统 - 因此，改变脑的功能而不用考虑血脑屏障。这些治疗方法提供了通过神经系统影响下丘脑的直接手段，因为在外激素受体和下丘脑之间只有一个突触连接。由于感受神经位于大脑中的特定位置，这个方法具有高度特异性药效，这就大大减少了不希望有的副作用的可能性。

犁鼻器的接触是重要的，因为犁鼻器与化学感受/外激素功能是相联系的。犁鼻器由一对在鼻中隔内缘能找到的盲管状息室组成。犁鼻器含有神经上皮，其轴突具有直接的突触到扁桃体，由那里再通经下丘脑。很多文献报导犁鼻器存在于大多数陆栖脊椎动物，包括人类胎儿体内，然而在成人体内一般认为是残留器官（见约翰森等如前面的文献）。

如本文中所叙述的配体物质或其硫酸酯、环戊丙酸酯、苯甲酸酯、丙酸酯或葡萄糖醛酸酯衍生物可直接给药，但最好以组合物形式给药。它们可以制备成液体制剂的形式，如液体、悬浮液等，最好以适合于精确剂量单独给药的单剂形式。可以以滴鼻剂或气溶胶的形式用液体剂型给药。另外，可以将活性化合物制备成油脂或药膏状组合物，局部涂于鼻腔内部。此外，犁骨外激素可以以含在通进鼻腔的空气中的蒸汽形式给药。作为另一种选择方式，可以以胶囊的方式，可以用合成聚合物（如

- 聚硅氧烷)和天然聚合物(如明胶和纤维素)制成整体胶囊或微胶囊进行有控制的释放这些药剂来进行给药。通过适当地选择用来控制扩散速度的聚合体系可以控制释放速度[见朗格等人(Langer R. S 和 Peppas, N. A)《生物材料(Biomaterials)》2, 201, 1981]。天然聚合物如明胶和纤维素可在几分钟到几小时内缓慢溶解,而聚硅氧烷在几个月的时间内仍保持完整。药物组合物将包括常用的药物载体或赋形剂,式(I)的一种或几种活性甾烷或胆甾烷,组合物可以另包括或不包括一种或几种甾烷或雌甾烯类固醇。此外,组合物可以包括其它医药、药剂、载体、佐剂等。
- 10 信息化学配体的最适宜联系手段就是吸入在另外生物的皮肤上存在的天然存在的外激素。由于这些化合物是相对不挥发性的、据估计,在紧密接触过程中,人类客体将从另外人的皮肤上吸入微微克(pg)量的天然存在的类固醇。在此吸入量中,据估计只有大约1%达到犁鼻器的感受器。
- 15 当然,犁骨外激素的给药量将取决于被治疗的客体、疾病的严重程度、给药方式、给药频度以及医生处方的判断。然而,至少约10pg的单剂量直接给到犁鼻器的腔中在引发跳越的自主应答方面是有效的。当向鼻腔给药时,剂量是约100pg~约100μg,优选约1ng至约10μg,更优选约10ng至约1μg。给药频率希望在一小时一剂至一月一剂之间,优选
- 20 8次/天至隔日一次,更优选每天1~3次。在载体中含有1种或几种活性化合物和任意的药物佐剂的油膏可用基料如石油凝胶、动物油或羊毛脂为基料来制备,载体有比如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等。
- 可液化给药的药物组合物可以比如将如上面所定义的活性化合物和任意的药物佐剂溶解、分散在载体中而制备,载体比如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等,由此形成溶液或悬浮液。如果需要,要给药的
- 25 药物组合物也可含有少量无毒的助剂,如湿润剂、乳化剂、pH缓冲剂等,这比如醋酸钠、一月桂酸山梨糖醇酯、三乙醇胺醋酸钠、三乙醇胺油酸酯等。制备这些剂型的实际方法是已知的,或者对本领域熟练技术人员是显而易见的,比如请见《Remington 制药科学》(Remington's
- 30 Pharmaceutic Sciences),马克(Mack)出版公司,埃斯顿(Easton),PA 1975年第15版。总之,将要给药的组合物或制剂将含有一定数量的一种或几种活性化合物,此数量能有效地减轻待治疗客体的症状。

为了进行气溶胶给药，最好将活性成分以细分散的形式与表面活性剂和抛射剂一起提供。活性组分的含量百分比一般为 0.001 ~ 2 % (wt)，优选 0.004 ~ 0.10 %。

当然，表面活性剂必须是无毒的，最好可溶于抛射剂当中。这种表面活性剂的代表是含有 6 ~ 22 个碳原子的脂肪酸，比如己酸、辛酸、月桂酸、棕榈酸，硬脂酸、亚油酸、油硬脂酸和油酸与脂肪多羟基醇或其环状酸酐，如乙二醇、甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇和由山梨糖醇得到的己糖醇酸酐（以 Span 的商品名出售的去水山梨糖醇酯）形成的酯或部分酯和这些酯的聚氧乙烯和聚氧丙烯衍生物。可以使用混合酯，如混合的或天然的甘油酯。优选的表面活性剂是油酸失水山梨糖醇酯，比如以商品名 Arlacel C（倍半油酸缩水山梨糖醇酯）、“Span 80”（单油酸缩水山梨糖醇酯）和“Span 85”（三油酸缩水山梨糖醇酯）出售的化合物。表面活性剂可占组合物重量的 0.1 ~ 20 %，优选 0.25 ~ 5 %。

组合物的其它部分一般是抛射剂。液化的抛射剂在环境温度一般是气体，在压力下凝成液体。在适当的液化抛射剂当中有含有不多于 5 个碳原子的低级烷烃，如丁烷和丙烷；氟化或氟氯化的烷烃，如以 Freon 商品名出售的产品，也可使用上述这些的混合物。

在制造气溶胶时，用适当的抛射剂装满一个装有适当阀门的容器，其中含有细分散的活性成份和表面活性剂。这些成份就这样保持在高压下，直至打开阀门将其放出。

还有另一种给药方法是将挥发性液体组合物局部地涂在皮肤上，最好是个体的表皮上。组合物一般将含有醇类如乙醇或异丙醇。在组合物中也可包括令人愉快的芳香剂。

25 F. 度量情感、情绪和性格特征

与情感、情绪和性格特质相联系的感觉状态一般是用问题调查单进行度量的。比如问题单包括几个指示感觉状态的形容词，这个单子可以提供给被测量人。测量人通过形容词和该感觉在数字标尺上的强度度量评价他（或她）的感觉状态。相关形容词的组合和每个形容词客体评价的统计分析为测量各种感觉状态提供了测量基础。

另外，可以用自主变化来度量感觉状态，比如在多图评价中使用的方法（流电皮肤反应、脉冲速率等），可见卡巴那克（Cabanac, M.）《生

- 理学年评》(Annual Review of Physiology) (1975) 37: 415 ;
哈蒂 (Hardy, J. D.) 《体温调节》(Body Temperature Regulation)
59 章 pp 1417, 载于《医疗生理学》(Medical Physiology) Vol II Ed:
VB Mounccastle (1980); 沃尔夫拉姆·布塞因 (Wolfram Bouscein)
5 《电皮活性》(Electrodermol Activity) (Plenum 出版社 1992)。此外, 也可以评价非言语暗示 (如面部表情) 和身体姿态。

III. 实施例

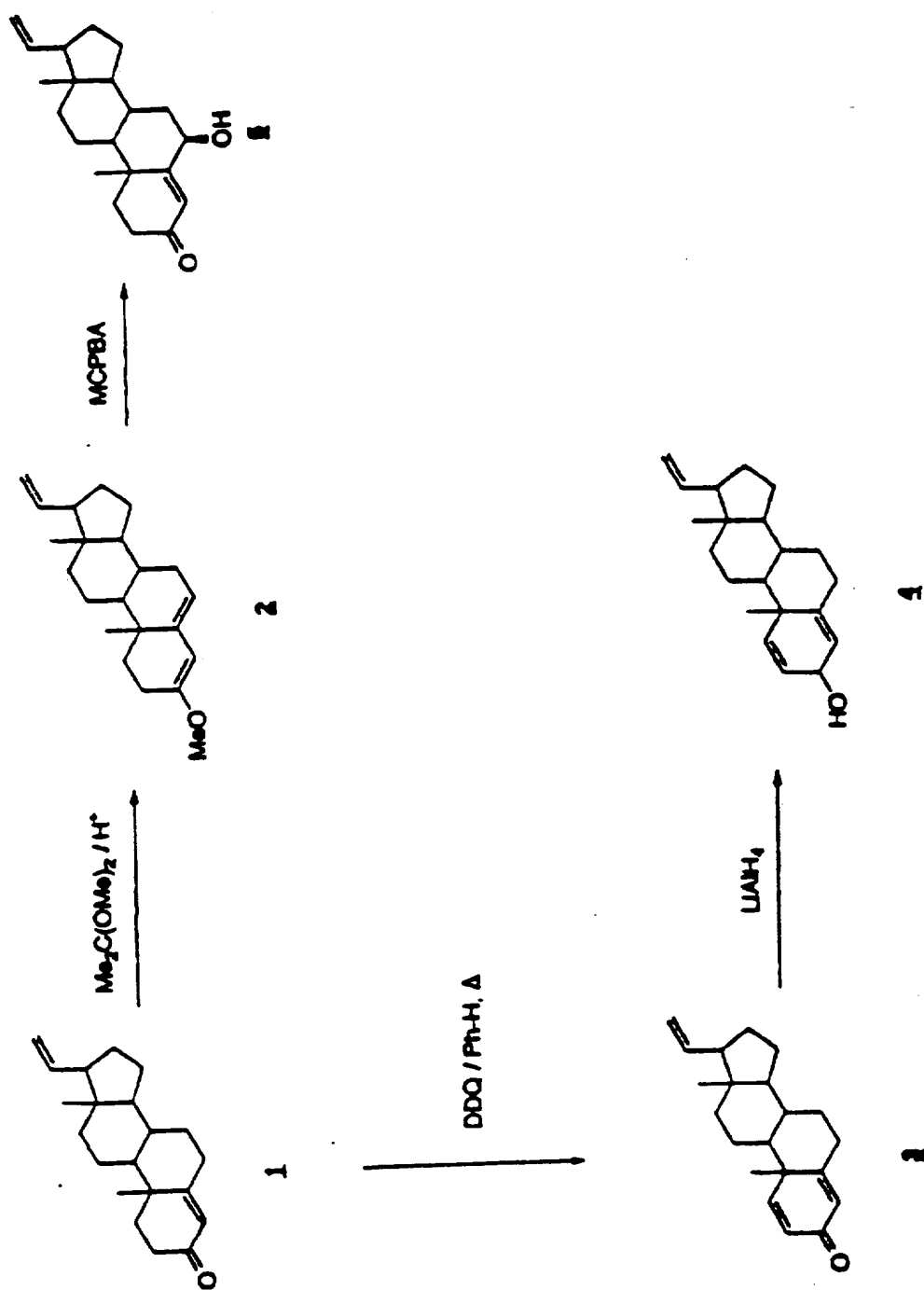
下面各实施例意图说明而非限制本发明。

实施例中使用的缩写词如下:

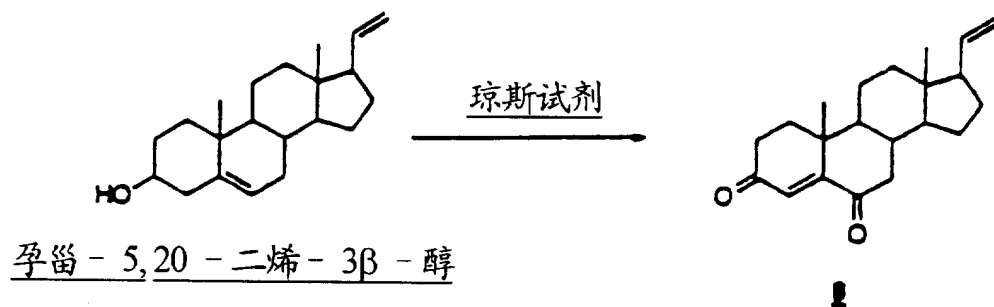
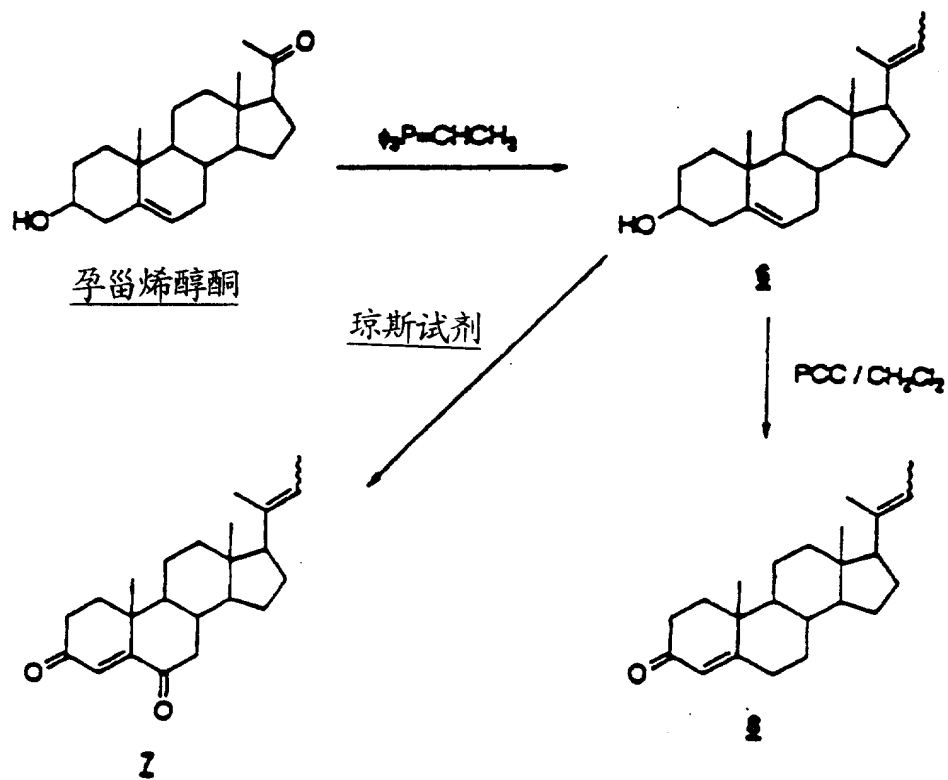
- 10 aq = 水溶液; RT = 室温; PE = 石油醚 (b. p. 50 ~ 70 °C); DMF
= N, N - 二甲基甲酰胺; DMSO = 二甲基亚砷; THF = 四氢呋喃。

方案 1 - 9

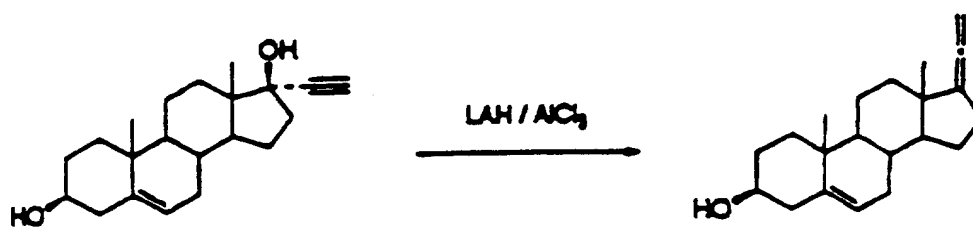
方案 1



方案 2

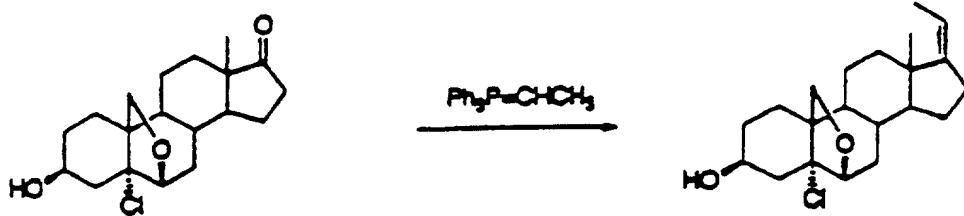


方案 3



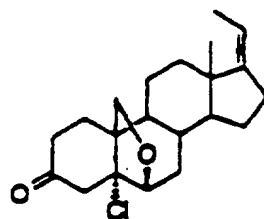
17α - 乙炔基睾甾烯二醇

10



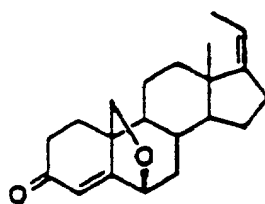
11

琼斯试剂



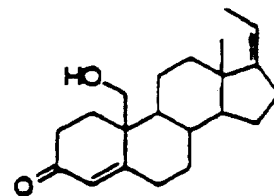
12

$\text{KOAc} / \text{MeOH}, \Delta$



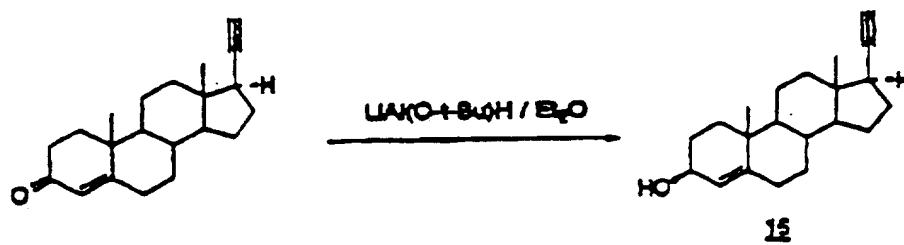
13

$\text{Zn} / \text{AcOH}, \Delta$

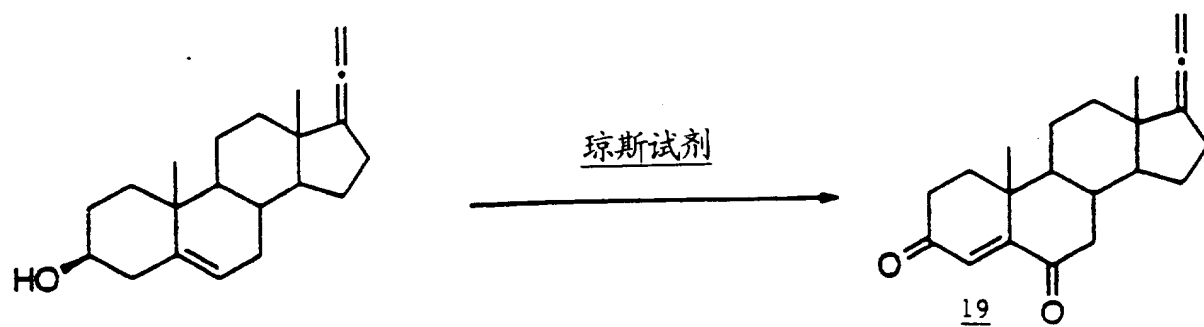
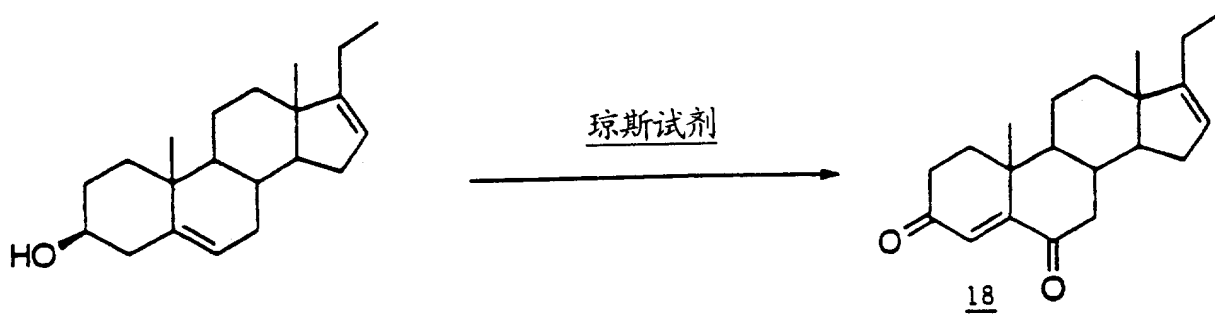
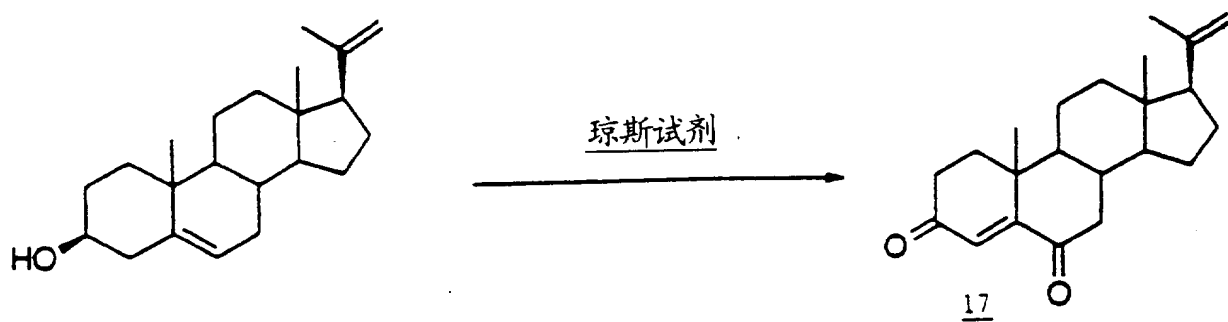
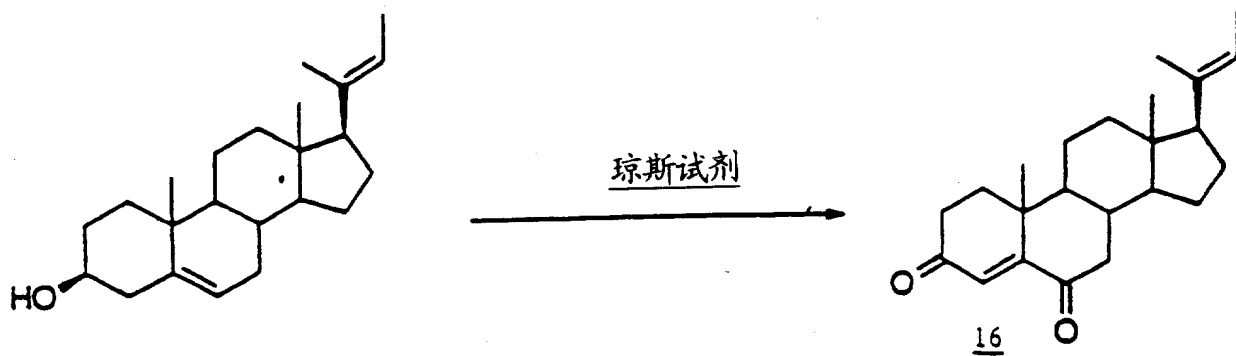


14

方案 4

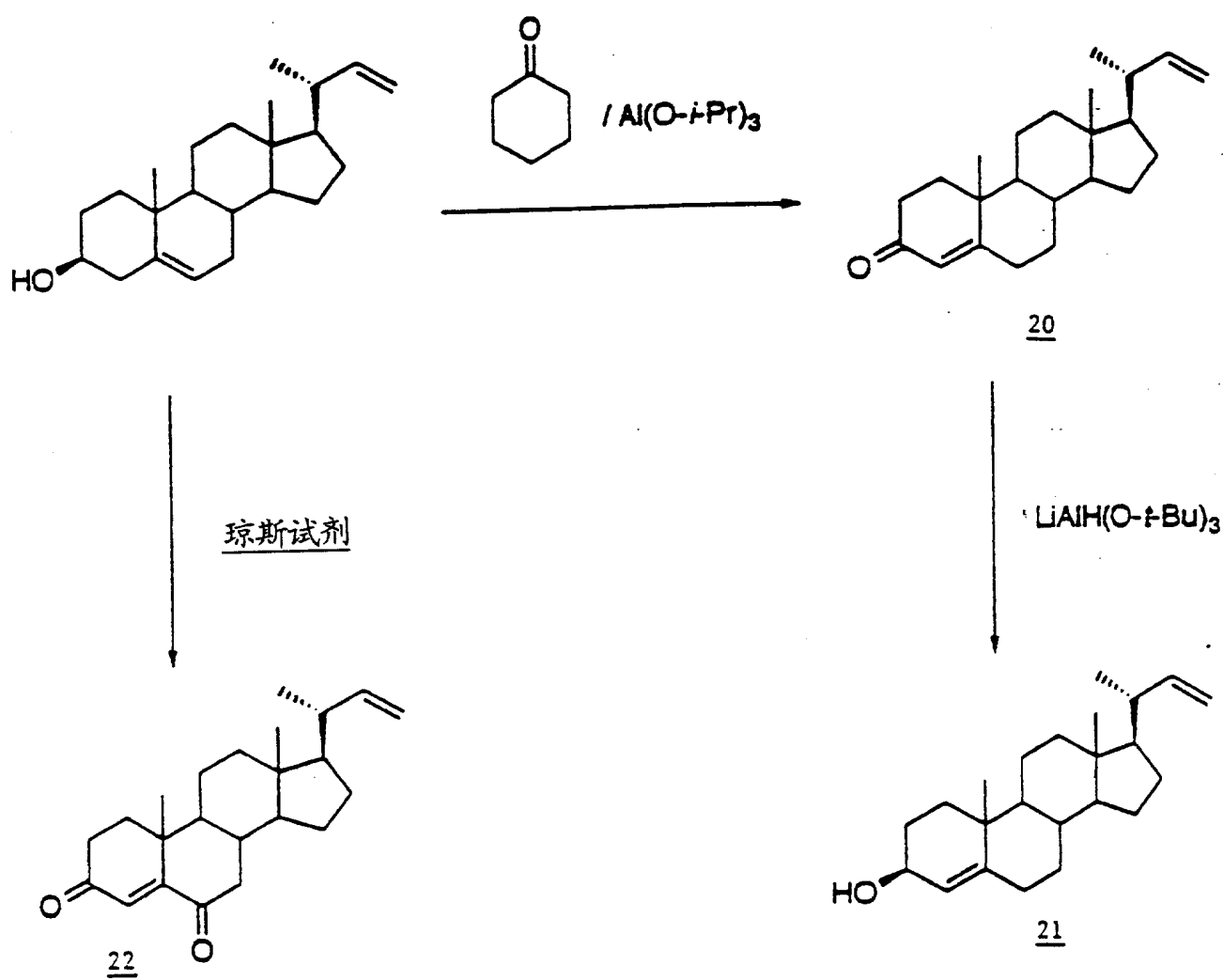


方案 5 孕甾烷氧化

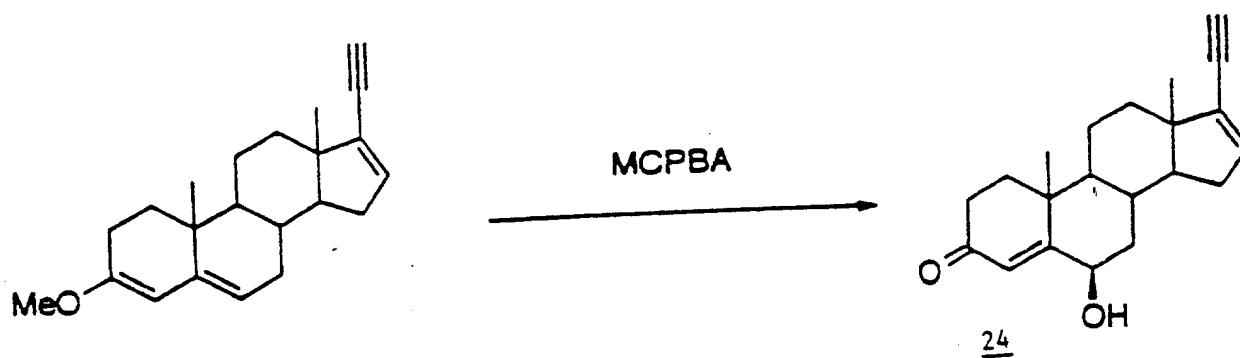
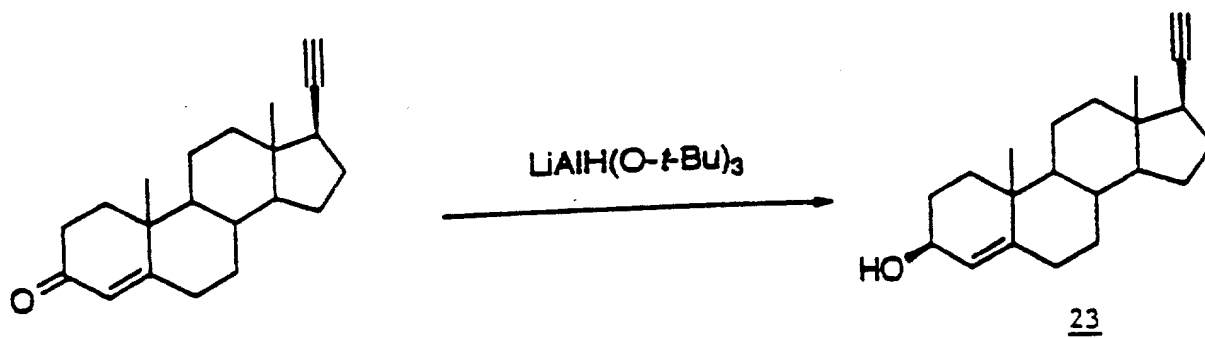


方案 6

21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾烷的合成



方案 7 孕甾烷合成



方案 8 胆甾三烯的合成

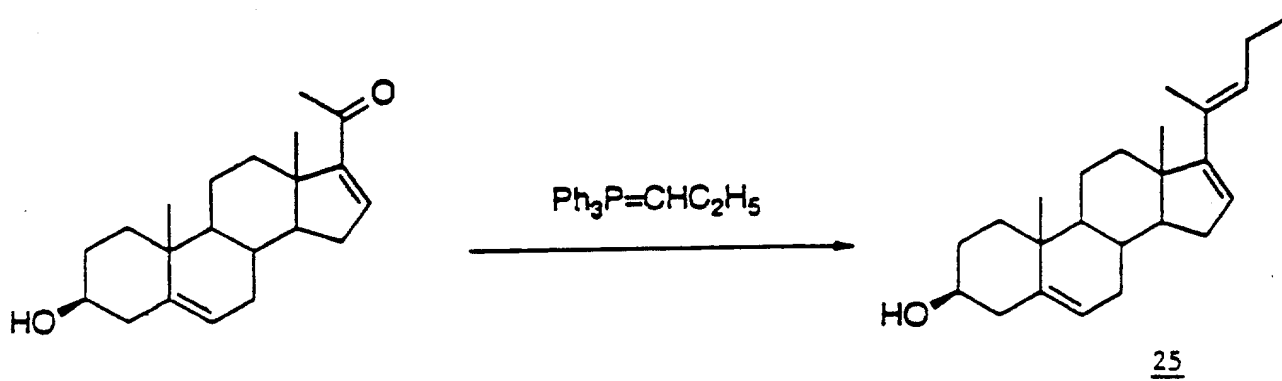
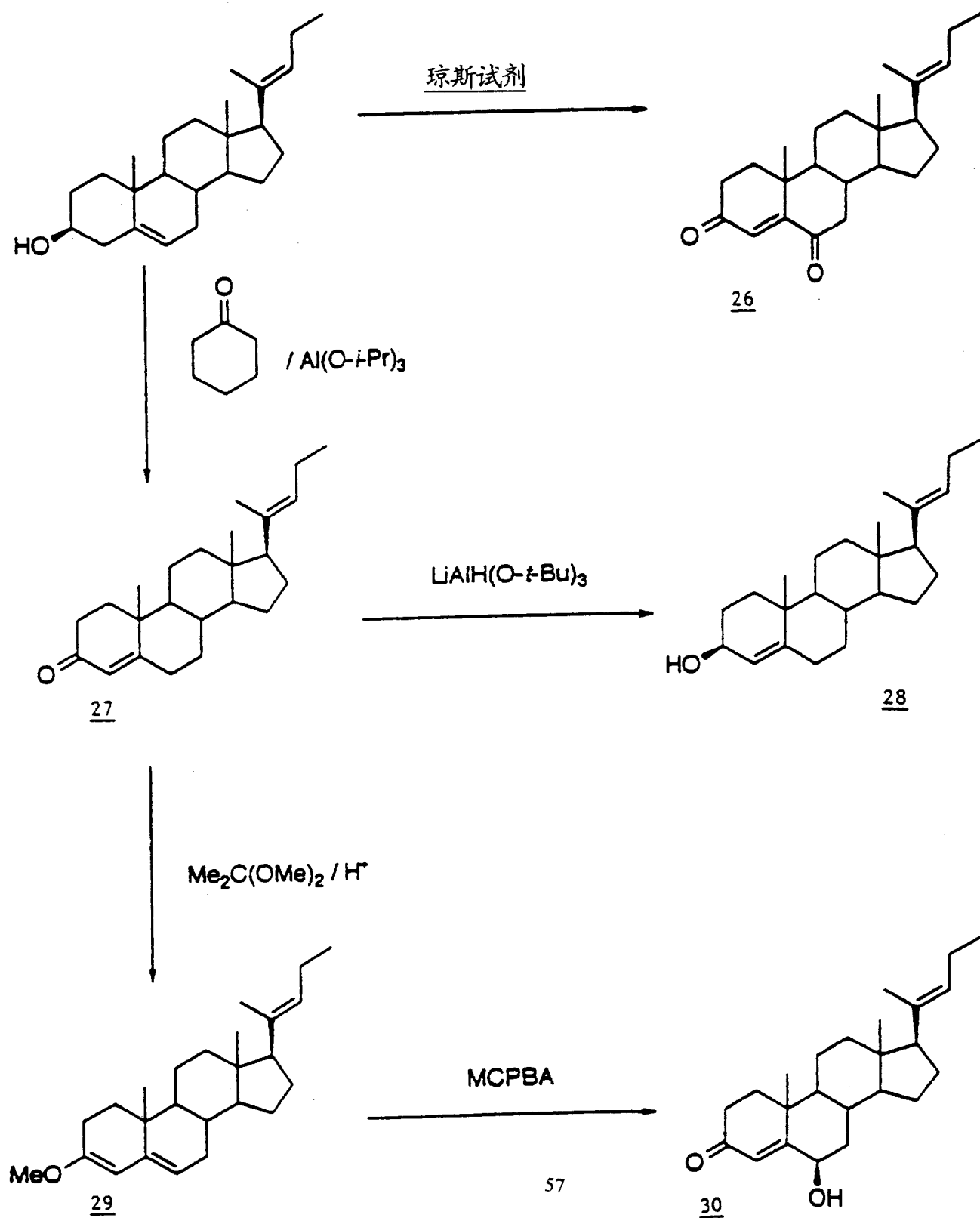


示意图 9 胆甾烯的合成



实施例

实施例 1

孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 α (β -)醇

- 在 - 78 °C 和氩气下, 向 1M 的三戊基硼氢化锂溶液 (5.0ml, 5.0mmol) 中加入孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 - 酮 (1.10g, 3.70mmol) 的无水 THF (14ml) 溶液, 在搅拌下将混合物温热至室温。3 小时后, 将混合物冷却至 - 78 °C, 依次加入如下试剂: 水 (2ml), 乙醇 (6ml), 12 % KOH 水溶液 (10ml) 和 3 % 双氧水 (50ml)。在搅拌下让混合物温热至室温。2 小时后, 加入醋酸乙酯 (200ml) 并继续搅拌。分离有机层, 用饱和 NaHSO₃ 溶液、饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 2.1g 粗产品。用闪色谱在 210g 硅胶上 (230 - 400 目) 用 EtOAc/ CH₂Cl₂ (5 : 95 $\rightarrow$ 7 : 93) 洗脱将其提纯, 得到 3 个级份。级份 1 (0.8g) 含有不纯的 3 α - 醇。级分 2 (0.1g) 是 3 α - 和 3 β - 醇的混合物。级份 3 (0.25g) 是纯的 3 β - 醇 (23 %)。在 80g 硅胶 (230 - 400 目) 上用 EtOAc/己烷 (10 : 90 $\rightarrow$ 15 : 85) 洗脱用闪色谱再提纯级分 1, 得到 0.15g 纯的 3 α - 醇 (14 %)。

实施例 2

孕甾 - 3, 5, 20 - 三烯 - 3 - 基甲基醚, 2。

参见示意图 1, 如下方法制备化合物 2, 3, 4 和 5。

- 将孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 - 酮 (1, 1.00g, 3.35mmol) 在 2, 2 - 二甲氧基丙烷 (5.0mL, 41mmol), DMF (5.0mL) 和甲醇 (0.2mL) 中的溶液与催化剂 - 水合对甲苯磺酸 (26.9mg, 0.141mmol) 回流 2 小时。冷却以后, 加入 NaHCO₃ (153.6mg, 1.828mmol), 在 75mL 己烷和 50ml 冰水之间分配反应混合物。用 50mL 一份的水将有机相洗涤两次, 再用 50mL 盐水洗一次, 然后通过高 17mm, 直径 30mm 的硅胶 60 柱进行过滤, 再用 100mL 己烷进一步洗脱产品。将合并的洗脱液进行浓缩, 再用丙酮/甲醇重结晶, 得到有光泽的很浅黄色的小片状物 (828.7mg, 2.652mmol, 79 %), m.p. 111 - 114 °C。

实施例 3

孕甾 - 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 酮

在氩气下, 将孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 - 酮 (1, 1.19g, 3.99mmol) 在 40 mL 苯中与 2, 3 - 二氯 - 5, 6 - 二氰基 - 1, 4 - 苯醌 (DDQ, 2.72g,

12.1mmol) 一起回流。用乙醚稀释冷却的悬浮液, 用 2 份 100mL 5 % (w/w) 的 NaOH、2 份 100mL 水和 1 份 100mL 盐水洗涤。将 100mL 乙醚加到得到的乳液中, 用 Na₂SO₄ 干燥, 然后通过 Na₂SO₄ 柱 (20g) 过滤。用 50mL 一份的乙醚洗涤残余物 2 次以后, 将合并的滤液在减压下浓缩, 然后在硅胶上用 25 % 的醋酸乙酯/己烷进行闪色谱提纯, 得到浅黄色固体结晶 (0.26g, 0.88mmol, 22 %)。

实施例 4

孕甾 - 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 醇, 4.

在氩气下, 用氢化锂铝 (250.5mg, 6.601mmol) 还原在 25mL 无水乙醚中的孕甾 - 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 酮 (3, 0.26g, 0.88mmol) 2 小时, 然后用 2.50g 芒硝中止反应。将得到的悬浮液搅拌 70 分钟, 过滤, 并用每份 50mL 的乙醚洗涤 2 次。在减压下将合并的滤液浓缩以后, 用制备薄层色谱 (TLC) (35 % 醋酸乙酯/己烷在三氧化铝上) 提纯残余物, 得到白色针状物 (26.1mg, 87.4 μ mol, 10 %), m. p. 98 - 128 °C。

15 实施例 5

孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 6 β - 醇 - 3 - 酮, 5.

在搅拌下在 85 分钟内将悬浮在 30ml 1, 2 - 二甲氧基乙烷 (DME)、6mL 水和 2.4mL 5 % (w/w) NaOH 中的间氯过苯甲酸 (MCPBA, 77.4 %, 763.4mg, 3.42mmol) 加到孕甾 - 3, 5, 20 - 三烯 - 3 - 基甲基醚 (2, 400.3mg, 1.281mmol) 在 20mL 的 DME + 2mL 水里的溶液中。反应持续 5 小时, 然后倒入到 50mL 饱和 NaHCO₃ 溶液中。用 50mL 乙醚萃取混合物 3 次, 将合并的有机萃取液用 50g 5% (w/w) 五水硫代硫酸钠 + 3 份各 50mL 的盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 通过硅藻土过滤。用 10ml 乙醚洗涤残渣后, 真空浓缩合并的滤液。用 35 % 醋酸乙酯/己烷在硅胶上进行闪色谱, 再用 35 % 醋酸乙酯/己烷在硅胶上进行制备薄层色谱, 得到白色结晶的难分离混合物 (95.5mg, 0.304mmol, 24 %)。

实施例 6

20, 21 - 二甲基孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇, 6.

30 参见示意图 2, 如下制备化合物 6、7、8 和 9。

在氩气下, 在大约 80 °C 的油浴中, 搅拌乙基三苯基溴化磷 (25.99g, 70.00mmol) 和叔丁氧基钾 (7.86g, 70.0mmol) 与 80mL 无水 DMSO

1 小时, 然后加入在 80mL 温热的无水 DMSO 中的孕甾 - 5 - 烯 - 3 β - 醇 - 20 - 酮 (4.43g, 14.0mmol)。将红色悬浮液搅拌 1 小时, 停止加热, 并倒入 200mL 冰盐水中。然后用 100mL 乙醚萃取混合物 3 次, 用 100mL 盐水洗涤合并的有机萃取液, 用 Na₂SO₄ 干燥, 通过硅藻土过滤。
5 用 50mL 乙醚洗涤残渣后, 将合并的滤液在减压下浓缩。将黄色残渣在加热下溶于 95 % 乙醇, 加入 1g 焦炭短时间煮沸, 再通过硅藻土过滤。将残渣冷却和过滤后, 用乙醇再重结晶两次, 得到白色晶体 (1.746g, 5.314mmol, 38 %) m.p. 140 - 145 °C。

实施例 7

10 20, 21 - 二甲基孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3, 6 - 二酮, 7。

将琼斯试剂 (2.67M, 2.0mL, 5.3mmol) 加到 20, 21 - 二甲基孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇 (6, 460.1mg, 1.400mmol) 在 50mL 丙酮内的溶液中, 搅拌反应物 45 分钟。用 2 - 丙醇 (1.0mL) 终止反应后, 将混合物倒入 100mL 水中, 用 50mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取液用 50mL
15 饱和 NaHCO₃ + 50mL 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并通过硅藻土过滤。用 25mL 乙酸乙酯洗涤残余物, 在减压下浓缩合并的滤液, 将残渣进行快速色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上), 并重结晶 (用 95 % 乙醇), 得到黄色针状物 (138.2mg, 0.4059mmol, 29 %), m. p. 172 - 178 °C。

实施例 8

20 20, 21 - 二甲基孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 - 酮, 8。

用氯铬酸吡啶盐 (525.4mg, 2.437mmol) 氧化在 5mL 二氯甲烷中的 20, 21 - 二甲基孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇 (6, 400.3mg, 1.218mmol) 42 小时。加入乙醚 (3.5mL), 通过直径 5mm $\times$ 高 60mm 的硅胶柱过滤该悬浮液。再将该柱用 3.5mL 乙醚洗涤, 减压浓缩合并的
25 滤液。用树脂进行快速色谱, 再用乙醇水溶液重结晶, 得到黄色结晶 (43.6mg, 0.134mmol, 11 %), m. p. 157 - 165 °C。

实施例 9

孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3, 6 - 二酮, 9。

将孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇 (300.5mg, 1.000mmol) 在 35mL
30 丙酮中的溶液在冰浴中冷却, 加入 2.67M 琼斯试剂 (0.71mL, 1.9mmol)。搅拌 1.5hr 后, 再加入 0.71mL 琼斯试剂, 继续反应 45 分钟, 加入 2 - 丙醇 (1.0mL), 将混合物倒入 100mL 水中。然后用每份 50mL

乙酸乙酯萃取混合物 2 次，将合并的有机萃取液用 50mL 饱和 NaHCO_3 + 50mL 水 + 50mL 盐水洗涤，通过直径 21mm × 高 22mm 的硅胶 60 柱过滤。再用 25mL 乙酸乙酯进一步洗脱柱子，减压浓缩合并的滤液。用 95 % 的乙醇重结晶残余物，得到浅黄色粉末 (104.6mg, 0.3348mmol, 33 %)，m. p. 114 - 120 °C。

实施例 10

孕甾 - 5, 17, 20 - 三烯 - 3 β - 醇, 10。

在氩气下，将 17 α - 乙炔基孕甾烯二醇 (439.4mg, 1.397mmol) 在 10mL 无水 THF 中的溶液加到氢化锂铝 (106.5mg, 2.0mmol) 和氯化铝 (122.9mg, 0.9220mmol) 在 10mL 无水 THF 的悬浮液中。回流 17 小时后，与 10mL 水硫酸钠 (1.00g, 3.10mmol) 一起搅拌 2 小时使反应中止。过滤反应物，并用每份 10mL THF 洗涤残渣 3 次。减压浓缩合并的滤液，得到 0.44g 白色固体，将其用快速色谱 (30 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上) 和用乙醇水溶液 2 次重结晶，得到有光泽的白色晶体 (92.0mg, 0.303mmol, 22 %) m. p. 144 - 149 °C。

实施例 11

5 α - 氯 - 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 17 - 烯 - 3 β - 醇, 11。

参见示意图 3，如下制备化合物 11、12、13 和 14：

在氩气下，在 76 ~ 86 °C 的浴中，让乙基三苯基溴化磷 (3.05g, 8.22mmol) 和叔丁氧基钾 (0.92g, 8.2mmol) 在无水 DMSO (9.2mL) 中反应 1hr，然后加入在 9.2mL 温热无水 DMSO 中的 5 α - 氯 - 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 3 β - 醇 - 17 - 酮 (555.9mg, 1.640mmol)，再将混合物搅拌 1hr。然后将反应物倒入 25mL 冰盐水中，用每份 10mL 的乙醚萃取 3 次。合并有机萃取液用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥再用硅藻土过滤。用每份 5mL 乙醚洗涤残渣 2 次，将合并的滤液在真空下干燥，用快速色谱 (60 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上) 提纯黄色油状残液，得到白色糖浆状固体 (0.34g, 0.97mmol, 59 %)。

实施例 12

5 α - 氯 - 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 17 - 烯 - 3 - 酮, 12。

5 α - 氯 - 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 17 - 烯 - 3 β - 醇 (11, 0.34g, 0.97mmol) 在 35mL 丙酮中的溶液在冰 - 丙酮浴中冷却，加入 0.47mL 2.67M 的琼斯试剂。搅拌 40 分钟后，加入 0.5mL 2 - 丙醇终止反应。加

入水 (15mL)，减压除去挥发性化合物，用每份 15mL 二氯甲烷萃取混合物 3 次。合并有机萃取液，用 15mL 饱和 NaHCO_3 + 15mL 盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，通过硅藻土过滤。在用每份 5mL 二氯甲烷洗涤残渣 2 次以后，在真空下干燥合并的滤液。用 30 % 的乙酸乙酯/己烷为洗脱液在硅胶上将残渣快速色谱提纯，得到白色固体结晶 (0.34g, 0.97mmol, 定量反应)。

实施例 13

6 β , 19 - 环氧孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮, 13。

伴随着微微加热将 5 α - 氯 - 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 17 - 烯 - 3 - 酮 (12, 0.34g, 0.97mmol) 溶于 10mL 无水甲醇中，加入乙酸钾 (0.60g, 6.1mmol)，在室温下蒸出 6.5mL 溶剂。减压下浓缩残液，并溶于 25mL 水中，用每份 10mL 二氯甲烷萃取 3 次。合并有机萃取液用 MgSO_4 干燥并通过硅藻土过滤。用 10mL 二氯甲烷洗涤残渣，减压浓缩合并的滤液，得到白色固体结晶 (290.0mg, 0.9281mmol, 96 %)，在薄层色谱 (60 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上， R_f 0.61) 上表现出是均一的物质。

实施例 14

孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 19 - 醇 - 3 - 酮, 14。

向 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮 (290.0mg, 0.9281mmol) 在 10mL 冰醋酸中的溶液里加入锌粉 (1.12g, 17.1mg - 原子)，锌粉与 10 % 的盐酸一起搅拌 2 分钟活化，然后用水和丙酮洗涤。在 99 ~ 102 $^{\circ}\text{C}$ 猛烈搅拌悬浮液 10 分钟，然后用硅藻土过滤。用每份 10mL 醋酸洗涤残渣 4 次，合并滤液在真空下浓缩。将残渣溶于 50mL 乙酸乙酯，用 50mL 水 + 50mL 饱和 NaHCO_3 + 50mL 盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，并通过硅藻土过滤。用 10mL 乙酸乙酯洗涤残余物，将合并的滤液在真空下干燥。用乙酸乙酯将残渣重结晶，得到白色结晶 (46.4mg, 0.148mmol, 16 %)，m. p. 192 - 195 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 15

孕甾 - 4 - 烯 - 3 β - 醇 - 20 - 炔, 15。

将孕甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮 - 20 - 炔 (200.1mg, 0.6750mmol) 和三叔丁氧基氢化锂铝 (343.8mg, 1.352mmol) 悬浮在 3.6mL 无水乙醚中，反应 4 小时后，再加入 343.5mg (1.351mmol) 氢化物，再让反应继续 16hr，见示意图 4。在用 + 水硫酸钠 (3.41g) 终止反应后，再搅拌反

应混合物 15 分钟，然后通过硅藻土过滤。用每份 10mL 的乙醚萃取残渣 5 次，合并滤液在减压下浓缩。用快速色谱（25 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）提纯残渣，再用乙醇水溶液重结晶，得到白色粉末（85.0mg, 0.285mmol, 42 %），m.p. 120.5 - 123.5 °C。

5 实施例 16

20, 21 - 二甲基孕甾 - 4, 20E - 二烯 - 3, 6 - 二酮, 16。

向 20, 21 - 二甲基孕甾 - 5, 20E - 二烯 - 3 β - 醇（400.0mg, 1.281mmol）在 45mL 丙酮中的溶液里加入琼斯试剂（2.67M, 1.75mL, 4.67mmol）。然后搅拌反应物 30 分钟，将反应混合物倒入 85mL 水中，
10 用每份 40mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机萃取液用 40mL 饱和 NaHCO₃ + 40mL 盐水洗涤，用 MgSO₄ 干燥，再通过硅藻土过滤。用 10mL 乙酸乙酯洗涤残渣，减压浓缩合并的滤液。用快速色谱（20 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）提纯残渣，再用乙醇水溶液重结晶，得到浅黄色针状物（119.1mg, 0.3497mmol, 29 %），m. p. 171 - 173 °C，用薄层色谱（20
15 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）表明，主成分在 R_f 0.17，而少量污染物在 R_f 0.24。

实施例 17

20 - 甲基孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3, 6 - 二酮, 17。

向 20 - 甲基孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇（400.0mg, 1.272mmol）
20 在 45mL 丙酮的溶液里加入琼斯试剂（2.67M, 1.83mL, 4.89mmol），将反应物搅拌 20 分钟。在用 2 - 丙醇（0.91mL）终止反应后，将混合物倒入 85mL 水中，用每份 40mL 乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机萃取液用 40mL 饱和 NaHCO₃ + 40mL 盐水洗涤，用 MgSO₄ 干燥，再通过硅藻土过滤。用 25mL 乙酸乙酯洗涤残渣，合并滤液减压浓缩。用乙醇水溶液将
25 固体残渣重结晶，得到黄色晶体（235.0mg, 0.7298mmol, 57 %），m.p. 148 - 150 °C。薄层色谱（20 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）表明，主产物在 R_f 0.24，少量杂质在初始处。

实施例 18

孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 3, 6 - 二酮, 18。

30 向孕甾 - 5, 16 - 二烯 - 3 β - 醇（45.5mg, 0.151mmol）在 5mL 丙酮的溶液中加入琼斯试剂（2.67M, 0.23mL, 0.61mmol），搅拌混合物 20 分钟。用 2 - 丙醇（0.11mL）终止反应后，加入 10mL 水，用每份 5mL

的乙酸乙酯萃取混合物 3 次。将合并的有机萃取液用 5mL 饱和 Na + 5mL 盐水洗涤，用 MgSO₄ 干燥，通过硅藻土过滤。用 5mL 乙酸乙酯洗涤残渣，减压浓缩合并的滤液。用制备薄层色谱（25 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）提纯残渣，得到浅黄色固体（10.6mg, 33.9μmol, 22 %），对于薄层
5 色谱（R_f 0.41, 25 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上，原料在 R_f 0.30 处）表现出是均匀的。

实施例 19

孕甾 - 4, 17, 20 - 三烯 - 3, 6 - 二酮, 19

向孕甾 - 5, 17, 20 - 三烯 - 3β - 醇（214.5mg, 0.7187mmol）在
10 25mL 丙酮的溶液中加入琼斯试剂（2.67M, 1.03mL, 2.75mmol），混合物搅拌 20 分钟。在用 2 - 丙醇（0.52mL）终止反应后，将混合物倒入 50mL 水中，用 25mL 一份的乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机萃取液用 25mL 饱和 NaHCO₃ + 25mL 盐水洗涤，用 MgSO₄ 干燥，通过硅藻土过滤。用 10mL 乙酸乙酯洗涤残渣，减压浓缩合并的滤液。在乙醇水溶液中重结
15 晶，同时用焦炭进行附随物处理，得到浅黄色针状物（67.7mg, 0.218mmol, 30 %），m. p. 140 - 143 °C。薄层色谱（25 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）表明产物在 R_f 0.43 处，少量污染物在 R_f 0.86、0.14、0.08 和 0.00 处（孕甾 - 5, 17 - 二烯 - 3β - 醇 R_f 0.32）。

实施例 20

20 21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮, 20

向 21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾 - 5 - 烯 - 3β - 醇（208.2mg, 0.6337mmol）在环己酮（3.6mL, 35mmol）和 18mL 甲苯的溶液中加入在 3.6mL 热甲苯中的异丙氧基铝（0.39g, 1.9mmol），在与水分隔离的条件下回流混合物 2hr。在冰中冷却后，加入 0.92mL 水和 2.2mL 3.6N
25 的硫酸，振摇混合物 1 分钟。再加入水（4.6mL），再振摇混合物 5 分钟，然后弃去水相。共沸/蒸汽蒸馏除去挥发化合物，用每份 5mL 二氯甲烷将得到的水悬浮液萃取 3 次。合并有机萃取液，通过停在硅藻土床层上 Na₂SO₄ 小柱进行过滤，上述过滤装置都装在一个巴斯德管中。用 5mL 二氯甲烷洗涤残渣，减压浓缩合并的滤液。将残留膜进行重结晶，得到
30 白色针状物（152.7mg, 0.4677mmol, 74 %），m. p. 138 ~ 139 °C。薄层色谱（25 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）表明主产物在 R_f 0.54，极少量污染物在 R_f 0.71（原料 R_f 0.36）。

实施例 21

21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾 - 4 - 烯 - 3 β - 醇, 21。

在氩气下搅拌 21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮 (5, 100.0mg, 0.3063mmol) 和三叔丁氧基氢化铝锂 (319.4mg, 1.256mmol) 在 5mL 无水 THF 中的悬浮液 6hr, 然后加入水 (48 μ L), 15 % (w/w) 的 NaOH (48 μ L) 和水 (143 μ L)。通过硅藻土过滤混合物, 用 5mL 一份 THF 萃取残渣 4 次。减压浓缩合并的滤液, 用含水乙醇 2 次进行重结晶, 得到白色片状物 (42.6mg, 0.130mmol, 42 %), m. p. 121 - 123 $^{\circ}$ C。薄层色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 表明主要产物在 R_f 0.38, 少量产物在 R_f 0.43 (原料 R_f 0.50)。

实施例 22

21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾 - 4 - 烯 - 3, 6 - 二酮, 22

向 21 - 亚甲基 - 20(R) - 甲基孕甾 - 5 - 烯 - 3 β - 醇 (149.8mg, 0.4560mmol) 在 15mL 丙酮的溶液中加入琼斯试剂 (2.67M, 0.68mL, 1.8mmol), 搅拌反应物 20 分钟, 用 2 - 丙醇 (0.34mL) 终止反应后, 将混合物倒入 30mL 水中, 用 15mL 一份的乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机萃取液用 15mL 饱和 NaHCO_3 + 15mL 盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 通过硅藻土过滤。用 10mL 乙酸乙酯洗涤残渣, 减压浓缩合并的滤液。用制备薄层色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶 GF, 1000 μ 上) 提纯残渣, 得到黄色固体晶体 (49.7mg, 0.146mmol, 32 %), 对薄层色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷; R_f 0.47, 原料 R_f 0.35) 显示出是均匀的。

实施例 23

孕甾 - 4 - 烯 - 3 β - 醇 - 20 - 炔, 23

向悬浮于 3.6mL 无水乙醚中的孕甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮 - 20 - 炔 (200.1mg, 0.6750mmol) 中加入三叔丁氧基氢化铝锂 (343.8mg, 1.352mmol), 并搅拌混合物 4hr。再加入氢化物 (343.5mg, 1.351mmol), 反应物再搅拌 16hr。加入芒硝 (3.41g) 再将悬浮液搅拌 15 分钟。通过硅藻土过滤混合物, 用每份 10mL 乙醚萃取残渣 5 次。减压浓缩合并的滤液, 再接着进行快速色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 并用含水乙醇重结晶, 得到白色粉末 (85.0mg, 0.285mmol, 42 %), m. p. 120.5 ~ 123.5 $^{\circ}$ C。薄层色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 表明, 产物 (R_f 0.23), 含有极少量原料 (R_f 0.29) 为杂质。

实施例 24

孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 6 β - 醇 - 3 - 酮 - 20 - 炔, 24

向孕甾 - 3, 5, 16 - 三烯 - 20 - 炔 - 3 - 基甲基醚 (471.0mg, 1.527mmol) 在 1, 2 - 二甲氧基乙烷 (9.4mL) 的悬浮液中加入 3 - 氯
5 过苯甲酸 (290.0mg, 1.680mmol) 在 9.4mL 1, 2 - 二甲氧基乙烷 + 3.6mL 水的溶液, 反应物搅拌 30 分钟。将混合物倒入 50mL 饱和 NaHCO₃ 中并用 50mL 乙酸乙酯萃取混合物 3 次。将合并的有机萃取液用 50g 5 % (w/w) 的五水合硫代硫酸钠 + 3 次每份 50mL 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 通过硅藻土过滤。用 25mL 乙酸乙酯洗涤残渣, 减压浓缩合并的滤
10 液。快速色谱 (50 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 提纯残余物, 再用含水乙醇重结晶, 得到浅黄色固体 (145.9mg, 0.4700mmol, 31 %), m. p. >300 °C。

实施例 25

胆甾 - 5, 16, 20(22) - 三烯 - 3 β - 醇, 25。

15 在氩气下将丙基三苯基溴化磷 (12.13g, 31.48mmol) 和叔丁氧基钾 (3.54g, 31.5mmol) 在无水的 DMSO (35mL) 中的悬浮液放置在油浴 (72 ~ 87 °C) 中, 然后搅拌 1hr。加入孕甾 - 5, 16 - 二烯 - 3 β - 醇 - 20 - 酮 (1.9807g, 6.298mmol) 在 35mL 温热无水 DMSO 中的溶液, 然后搅拌反应物 90 分钟。再将混合物倒入 90mL 冰盐水中, 用每份 45mL
20 的乙醚萃取 3 次。用 45mL 盐水洗涤合并的有机萃取液, 用 Na₂SO₄ 干燥并过滤。用 10mL 乙醚洗涤残渣, 减压浓缩合并的滤液。用快速色谱 (20 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 提纯得到的油状物, 得到一种琥珀色树脂 (103.6mg, 0.3042mmol, 4.8 %)。

实施例 26

25 胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 4, 6 - 二酮, 26.

向胆甾 - 5, 20(22)E - 二烯 - 3 β - 醇 (300.0mg, 0.8758mmol) 在 30mL 丙酮的溶液中加入琼斯试剂 (2.67M, 1.26mL, 3.36mmol), 并搅拌反应物 20 分钟。用 2 - 丙醇 (0.63mL) 终止反应后, 将混合物倒入 60mL 水中并用每份 30mL 乙酸乙酯萃取 3 次。用 30mL 饱和 NaHCO₃ +
30 30mL 盐水洗涤合并的有机萃取液, 用 MgSO₄ 干燥, 通过硅藻土过滤。用 10mL 乙酸乙酯洗涤残渣, 减压浓缩合并的滤液。用含水乙醇重结晶, 得到黄色固体 (139.3mg, 0.3929mmol, 45 %), m.p. 109 ~ 116 °C、薄

层色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 表明了主要产物 (R_f 0.45) 含有杂质在 R_f 0.24、0.1 和 0.08 (胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 3 - 酮 为 R_f 0.49)。

实施例 27

5 胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 3 - 酮, 27.

将异丙氧基铝 (2.82g, 13.8mmol) 在 26mL 热甲苯中的溶液加到胆甾 - 5, 20(22)E - 二烯 - 3 β - 醇 (1.5777g, 4.605mmol) 在环己酮 (26mL, 0.25mol) + 130mL 甲苯的溶液中, 隔离水份回流反应物 4hr。冷却后加入水 (6.7mL) 和 3.6N 硫酸 (16mL), 振摇混合物 1 分钟。
10 再加入水 (32mL), 将混合物振摇 5 分钟, 弃去水层。通过共沸/水蒸汽蒸馏除去挥发性化合物, 用每份 20mL 二氯甲烷萃取得到的水悬浮液 3 次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机萃取液, 并通过硅藻土过滤。用 10mL 二氯甲烷洗涤残渣, 并减压浓缩合并的过滤液。用含水乙醇重结晶并用炭进行附随物质处理, 得到黄色晶体 (1.3317g, 3.9104mmol, 85 %), m.p.
15 133 - 135 $^{\circ}C$ 。薄层色谱 (25 % 乙酸乙酯/己烷, 在硅胶上) 表明产物是均匀的 (R_f 0.49; 原料 R_f 0.31)。

实施例 28

胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 3 β - 醇, 28

在氩气下将胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 3 - 酮 (3, 400.0mg, 1.175mmol) 和三叔丁氧基氢化铝锂 (1.2250g, 4.8158mmol) 在 15mL 无水乙醚中的悬浮液搅拌 8hr。加入芒硝 (6.07g), 搅拌混合物 5 分钟, 再经过硅藻土过滤。用每份 15mL 乙醚萃取残渣 5 次, 减压浓缩合并的滤液。用制备薄层色谱 (5 % 乙酸乙酯/二氯甲烷, 在硅胶, 1000 μ 上) 分离残渣, 得到浅黄色固体 (49.9mg, 0.146mmol, 12 %), 对于薄层色
25 谱 (5 % 乙酸乙酯/二氯甲烷, 在硅胶上, R_f 0.34; 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇 R_f 0.26) 是均匀的。

实施例 29

胆甾 - 3, 5, 20(22)E - 三烯 - 3 - 基甲基醚, 29

隔绝水分将胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 3 - 酮 (808.6mg, 2.374mmol)、2, 2 - 二甲氧基丙烷 (3.1mL, 25mmol)、DMF (3.1mL)、甲醇 (0.13mL) 和一水合对甲苯磺酸 (28.0mg, 0.147mmol) 的混合物回流 4 小时。冷却后, 加入 $NaHCO_3$ (0.17g), 在 30mL 水和

50mL 乙醚之间分配混合物。用 30mL 盐水洗涤有机层，用 MgSO_4 干燥并通过硅藻土过滤。用 10mL 乙醚洗涤残渣，减压浓缩合并的过滤液。用丙酮将得到的固体重结晶，得到浅黄色的固体（453.8mg, 1.280mmol, 54 %），m. p. 94 ~ 96 °C。薄层色谱（10 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）

5 表明产物在 R_f 0.62，带有极少量原料（ R_f 0.14）。

实施例 30

胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 6 β - 醇 - 3 - 酮, 30

在 2.5 分钟内将 3 - 氯过苯甲酸（183.0mg, 1.060mmol）在 5.9mL 1,2 - 二甲氧基乙烷 + 2.3mL 水中的溶液加到胆甾 - 3, 5, 20(22)E - 三烯 - 3 - 基甲基醚在 5.9mL 1,2 - 二甲氧基乙烷的溶液中。在再搅拌反应物 0.5hr 以后，将其倒入 30mL 饱和 NaHCO_3 中，用每份 30mL 乙酸乙酯萃取 3 次。用 30g 5 %（w/w）的五水合 硫代硫酸钠 + 3 份 30mL 的盐水洗涤合并的有机萃取液，用 MgSO_4 干燥，并通过硅藻土过滤。用 10mL 乙酸乙酯洗涤残渣，减压浓缩合并的滤液。将得到的固体进行快速色谱（60 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）提纯，然后进行制备薄层色谱（TLC）（50 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上，1000 μ ）上分离，得到白色固体结晶（114.3mg, 0.3206mmol, 33 %），该结晶由薄层色谱（50 % 乙酸乙酯/己烷，在硅胶上）分成 2 个组分，主组分 R_f 0.48，次组分 R_f 0.41；胆甾 - 4, 20(22)E - 二烯 - 3 - 酮 R_f 0.74）。

20 实施例 31

对犁鼻器刺激自主反应的测量

当用实施例 32 中所述的操作方法给 24 个雌性和 24 个雄性客体给与以下化合物时，监测各种自主参数，还给出丙二醇作为对照。

A1 - P3 孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 3 - 酮

25 A2 - P3 孕甾 - 5, 16 - 二烯 - 3 β - 醇

A8 - P1 3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三烯 -

A6 - P1 孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3, 6 - 二酮

20, 21 - 二甲基孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

20, 21 - 二甲基孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

30 A14 - P2 6 β , 19 - 环氧孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

A7 - P2 19 - 羟基孕甾 - 4, 17(20) - 二烯 - 3 - 酮

A13 - P1 孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 6 β - 醇 - 3 - 酮

⋮

A11 - P1 孕甾 - 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 酮

A1 - P1 孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3 - 酮

A2 - P1 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

A4 - P1 孕甾 - 4, 20 - 3 α - 醇

5 A3 - P1 孕甾 - 4, 20 - 3 β - 醇

A1 - P4 孕甾 - 4 - 烯 - 3 - 酮

A2 - P4 孕甾 - 5 - 烯 - 3 β - 醇

当与丙二醇对照组比较时, 测试化合物引起犁鼻器中累积感受器电位、流电皮肤反应 (GSR)、皮肤温度 (ST)、电脑电图 (EEG) 测量的皮质 α 波活性百分比、心电图 (EKG) 和呼吸频率 (RF) 明显变化。结果显示在图 2 ~ 图 58 中。对其它孕甾烷衍生物进行了附加的测试, 其结果显示在图 59 ~ 84。对胆甾烷衍生物进行测试的结果显示在图 85 ~ 96 中。

实施例 32

15 电生理学研究

对临床上正常人的志愿者, 两性都有, 进行如下的电生理学研究, 志愿者的年龄在 20 - 45 之间。不使用麻醉, 如果女性志愿者怀孕则不进行测试。

刺激和记录系统由一个在别处叙述的“多功能微型探子”组成, 请见蒙提布洛赫和格罗色 (Monti - Bloch, L 和 Grosser, B. I) 1991 年写的《公认的外激素对人类犁鼻器和嗅觉上皮电活性的影响》, 见《类固醇生物化学分子生物学杂志》(J. Steroid Biochem. Molec. Biol) 39: 573 - 582。记录电极是一个 0.3mm 的银球, 它连着一根细 (0.1mm) 银导线, 该银导线用泰氟隆 (Teflon[®]) 绝缘, 电极表面先进行处理, 产生氯化银界面, 然后覆盖上明胶。它装入直径 5mm 的小口径泰氟隆导管中, 使得电极的尖部伸出大约 2mm。泰氟隆导管长 10cm, 构成多通道传送系统的膨胀端, 该系统连续地传送带有经慎重选择脉冲化学感受刺激物的空气流。该空气流先通过一个小室, 并通过含有犁骨外激素或致嗅觉物在稀释剂中的溶液或只通过稀释剂进行鼓泡。使用一个线圈使空气流快速地从该小室改道到使小室走旁路的路线, 这在空气流中产生一刺激物的小心的脉冲。第二根, 直径 2mm 的泰氟隆外套管包在套管 - 电极组合的外面, 其中心端连接一个抽气机, 提供 3ml/S 的连续的吸力。

外抽吸管的这种对中配置使得散发出的化学感受刺激物将被局限在我们称之为“微区域”（直径大约 1mm 的区域）。这避免物质扩散到预计要刺激的区以外或扩散到抽气系统中。整个刺激和记录组合可安置在犁鼻器中神经感受上皮，也可安置在嗅觉或呼吸上皮的表面。

5 电犁鼻图（EVG）：

在一个安静房间里对一个仰卧的试验者进行记录，开始时将多功能微电极用放在前庭上的犁鼻器稳定在鼻腔中。参考电极和接地电极都由直径 8mm 的银片组成，它们都放置在眉间。

10 通过首先扩张鼻孔和前庭来识别犁鼻器入口或犁鼻凹，然后用一个带有卤钨灯照明的双目 6 倍放大镜来引入泰氟隆套管尖和记录电极组合体到犁鼻器开口中，在那里它被稳定在位于犁鼻道中深 1mm 处。在对测试物反应而适度地去极化进行试验后，记录电极如放置位置最好就会发生信号。

15 从记录电极中发出的电信号被送到一个直流放大器中，在那之后它们被数字化，用计算机进行监测并加以储存。测量信号峰对峰振幅，对去极化波下的面积进行积分，同时在计算机屏幕上和在数字示波器上连续地监视信号。图 1 和图 2 显示的是对化合物 A1 - P1、A2 - P1、A4 - P1、A3 - P1、A1 - P4、A2 - P4 的积分 EVG（参见图）由于呼吸作用产生的赝像可以通过训练测量对象进行腭咽闭合的口式呼吸而消除。在 300 毫秒至 1 秒的期间，在连续的空气流中送入浓度为 $25 \sim 800 \times 10^{-5}$ mol 的犁骨外激素试样。一般说来，3 ~ 5 分钟的间隔将每系列短的测试脉冲分隔开。载有测试刺激物的线的所有组成部分由泰氟隆、玻璃或不锈钢制成，并在每次使用前仔细地清洗和灭菌。用放在国际 10120 系统 C2 - A1 和 T2 - A1 位置的标准脑电图来记录活动；接地电
25 极放在乳突突起上。用放在右耳叶上的小热敏电阻（1.0mm）来记录皮肤温度（ST）。用放在下喉部周围的可调应变计来测量呼吸频数（RF）。所有电信号都经直流放大、数字化（MP - 100 Biopac 系统）并用计算机连续监测。

统计分析：

30 测量 EVG、峰对峰改变和其它参数的频率变化并进行统计分析。使用对偶 t 检验或者用变量分析（ANOVA）来确定结果的有效位数。

外刺激 (Vomeronuins) 的反射效应:

进行了研究以确定中枢神经系统 (CNS) 对犁鼻器犁骨外激素刺激的反射反应。由犁骨外激素诱发的性别二态性局部反应与男性及女性对象的自主反应成镜像。

- 5 在将含有 200×10^{-5} mol 的犁骨外激素的空气脉冲 (300ms ~ 1 see) 放到犁鼻器的过程中, 在男性及女性对象的 C2 和 T2 记录下了皮质活性。也有初步的证据, 证明 EVG 并不与三叉神经伤害感受器末稍有联系, 因为对鼻中隔的呼吸上使用 2 % 的利多卡因进行局麻既不阻断也不减弱 EVG, (见蒙提布洛赫和格罗色的前述文献) 对象也没有报告由
- 10 于任何刺激操作而产生的痛觉。

说明书附图

人的 VNO, 男性.n=16

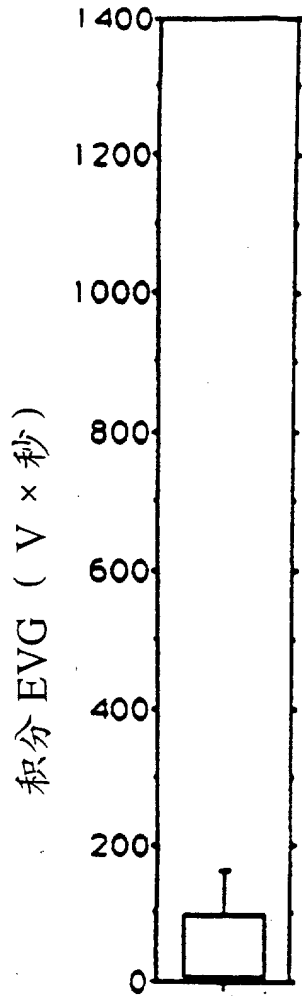


图 1A

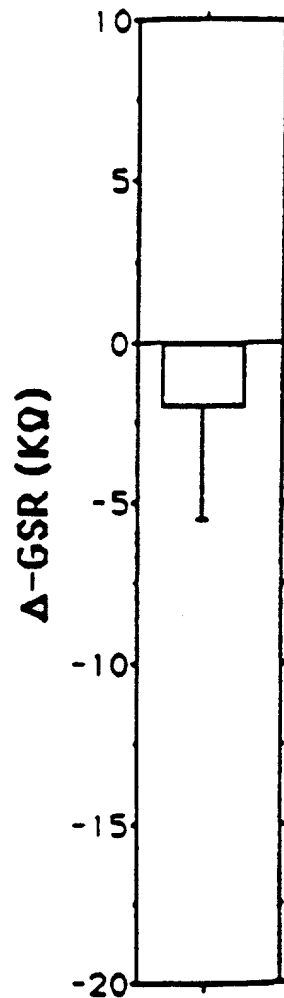


图 1B

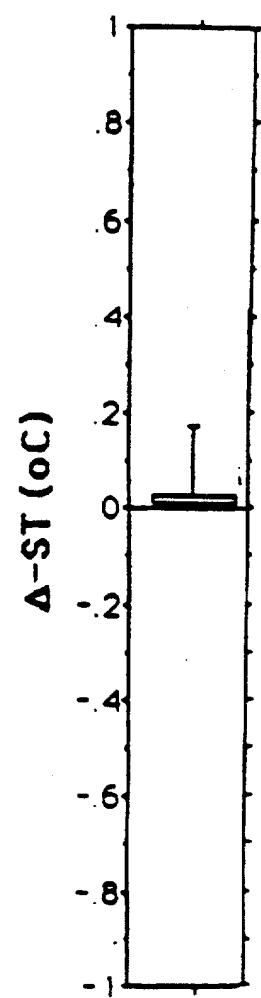


图 1C

孕甾-4, 20-二烯-3-酮

孕甾-4, 20-二烯-3-酮

孕甾-4, 20-二烯-3-酮

人的 VNO, 女性.n=18

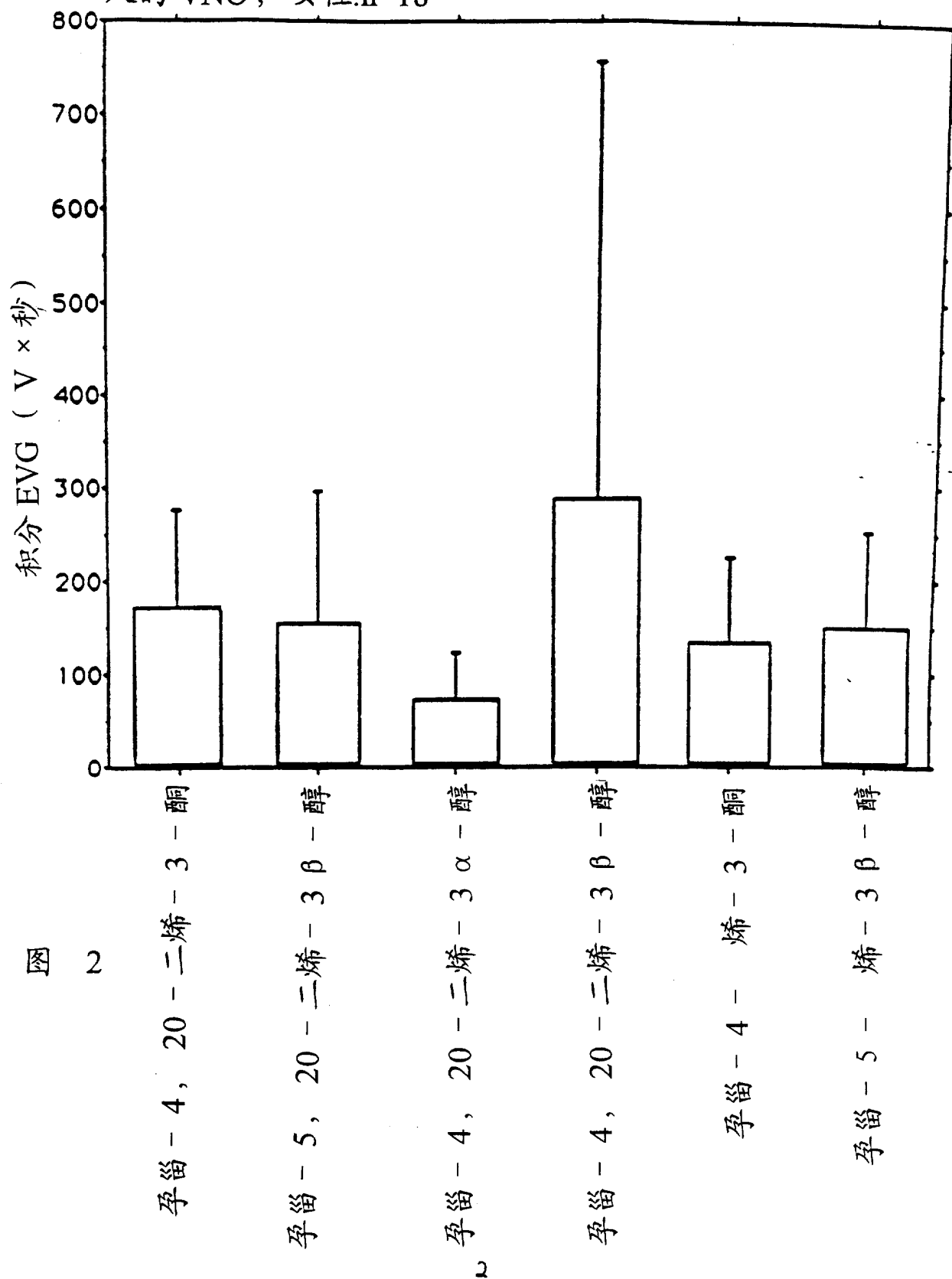


图 2

人的 VNO, 女性 .n=18

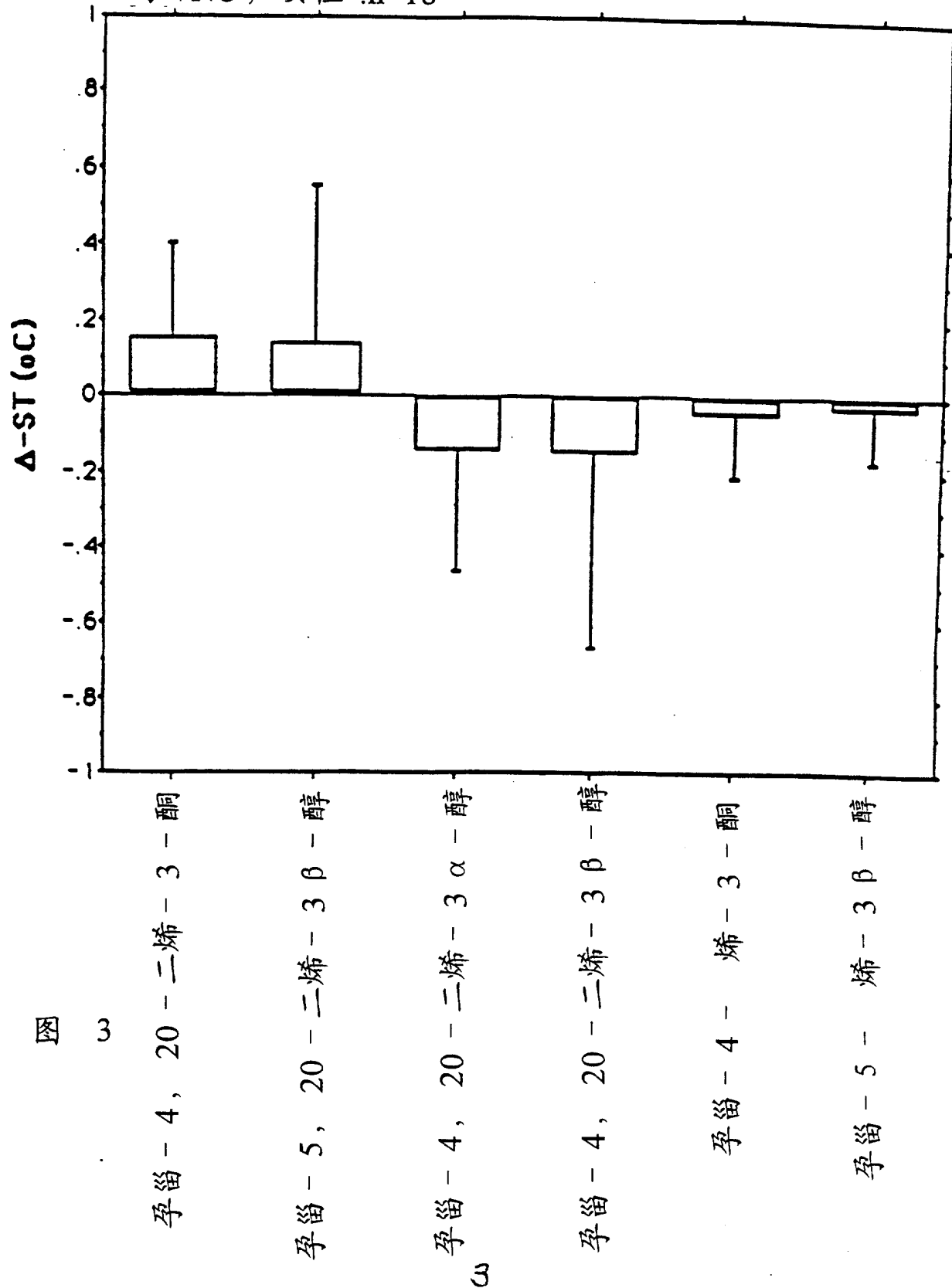


图 3

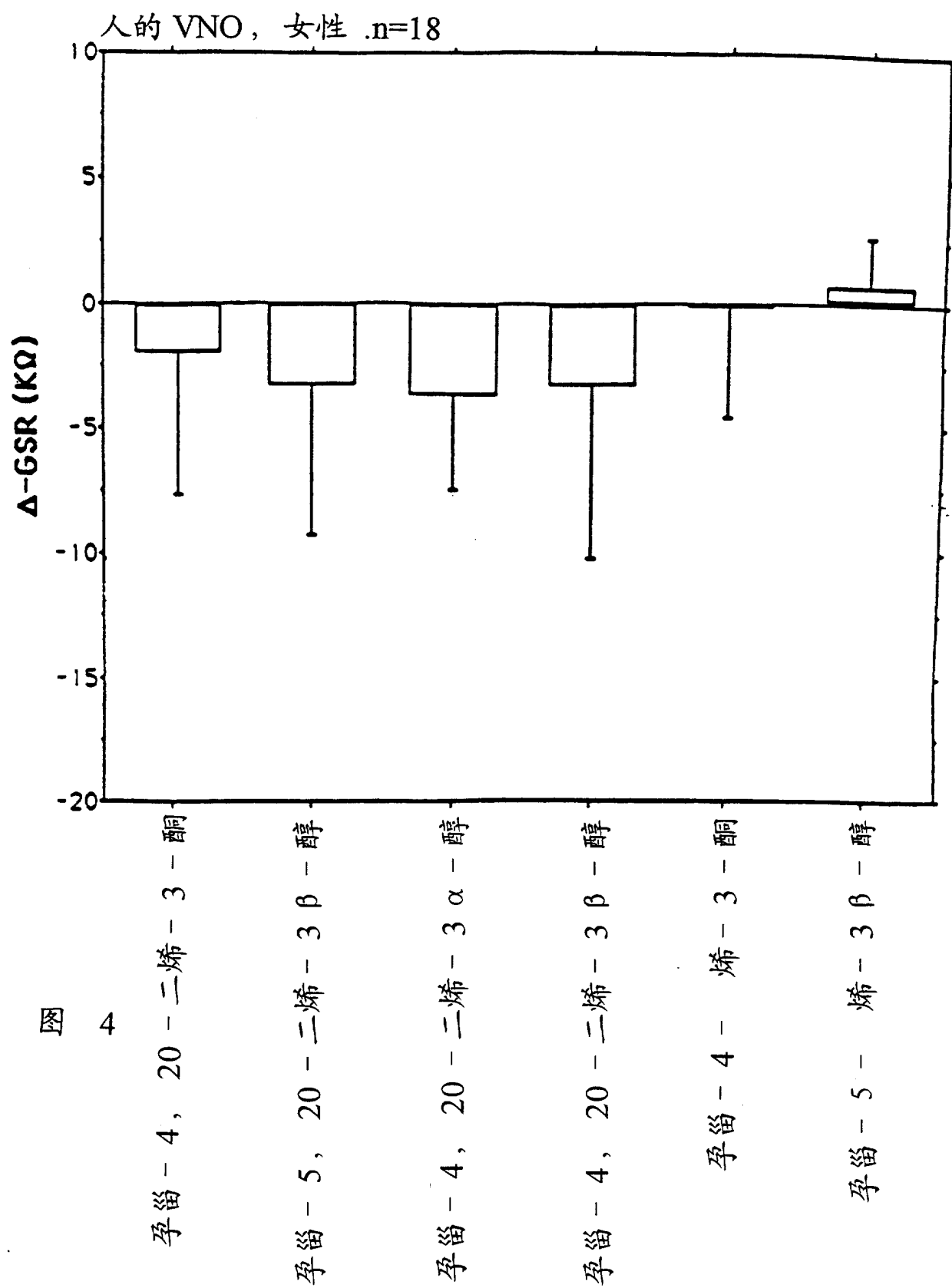


图 4

孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 3 - 酮

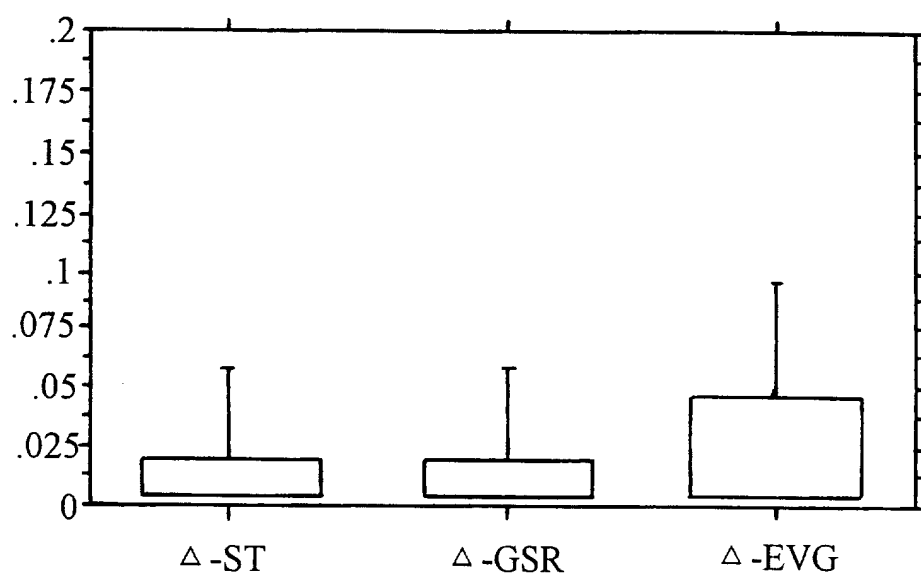


图 5

孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 3 - 酮

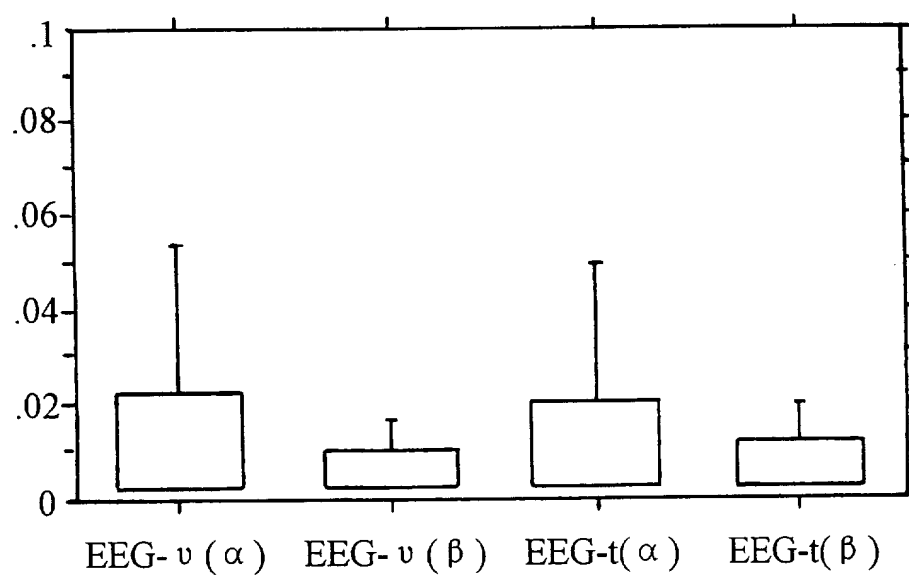


图 7

孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 3 - 酮

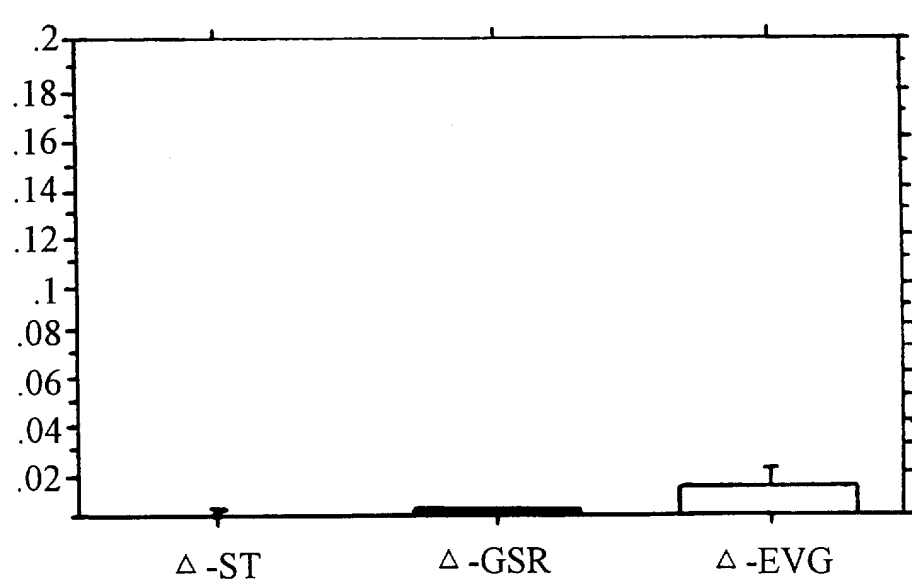


图 8

孕甾 - 4 , 16 - 二烯 - 3 - 酮

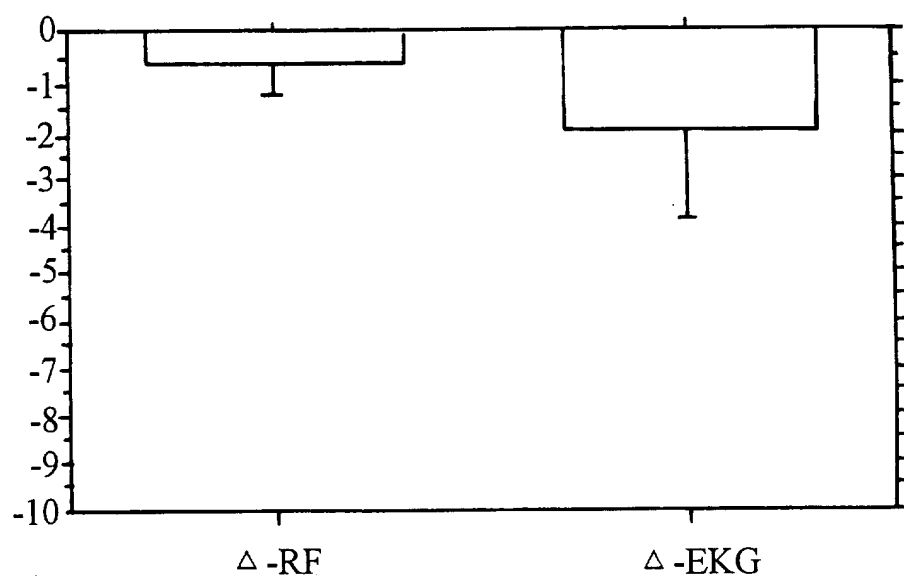


图 9

孕甾 - 4, 16 - 二烯 - 3 - 酮

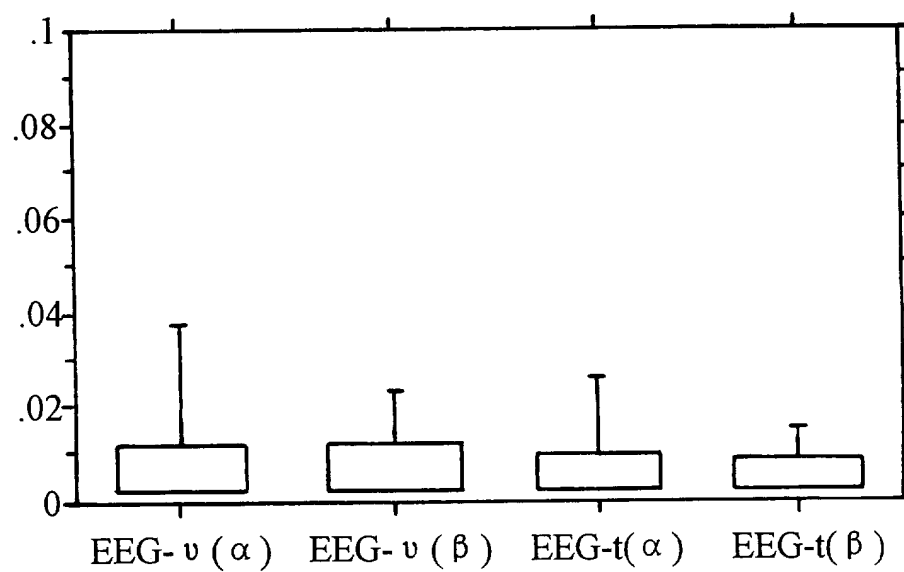


图 10

孕甾-5, 16-二烯-3 β -醇

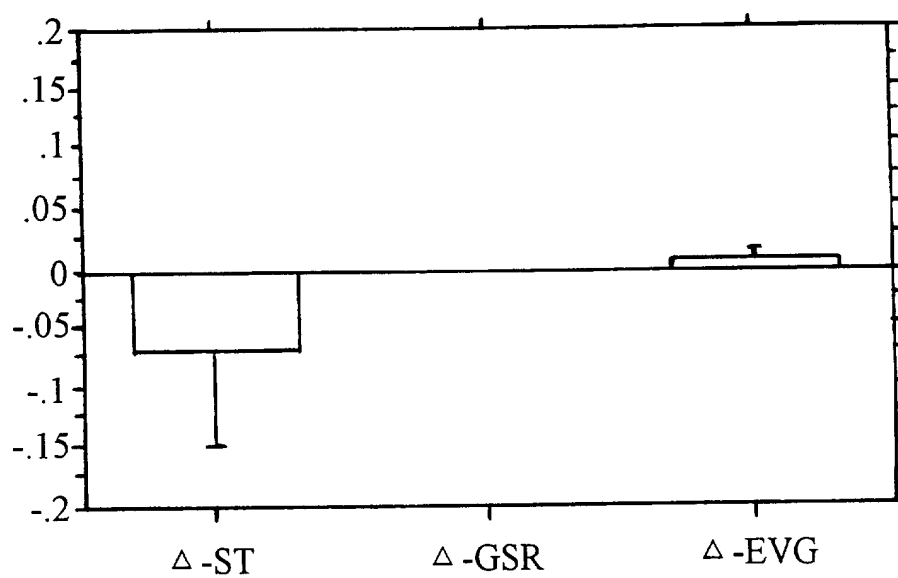


图 11

孕甾 - 5, 16 - 二烯 - 3 β - 醇

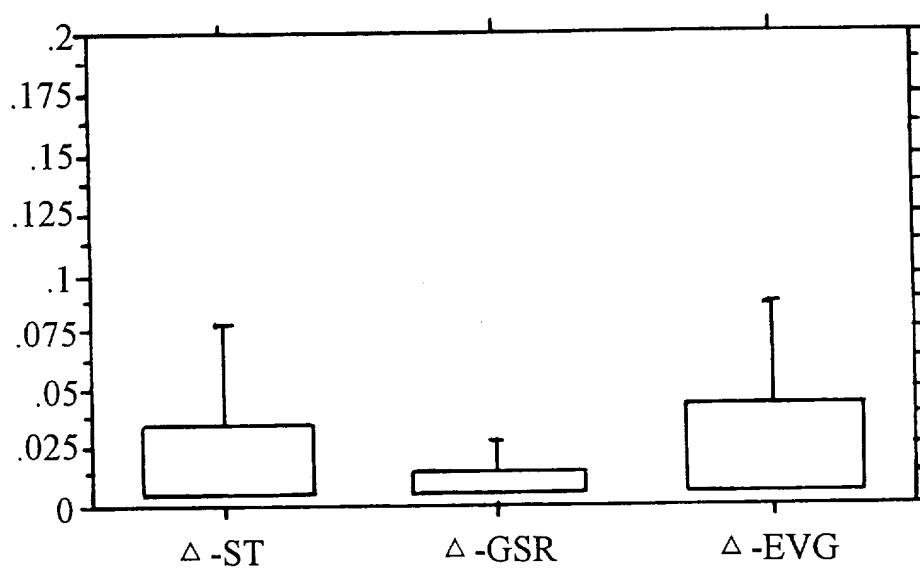


图 12

孕甾 - 5, 16 - 二烯 - 3 β - 醇

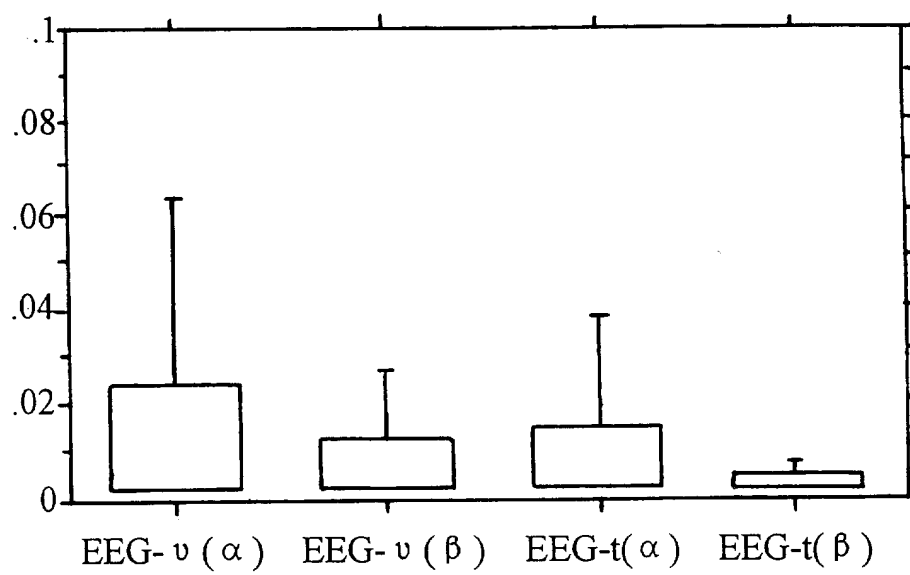


图 13

孕甾 - 5, 16 - 二烯 - 3 β - 醇

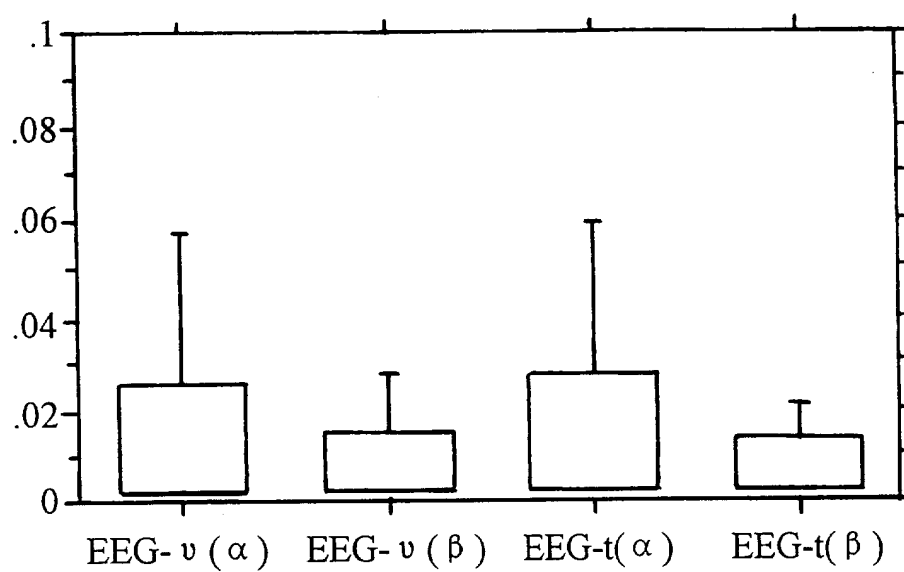


图 14

孕甾-5, 16-二烯-3 β -醇

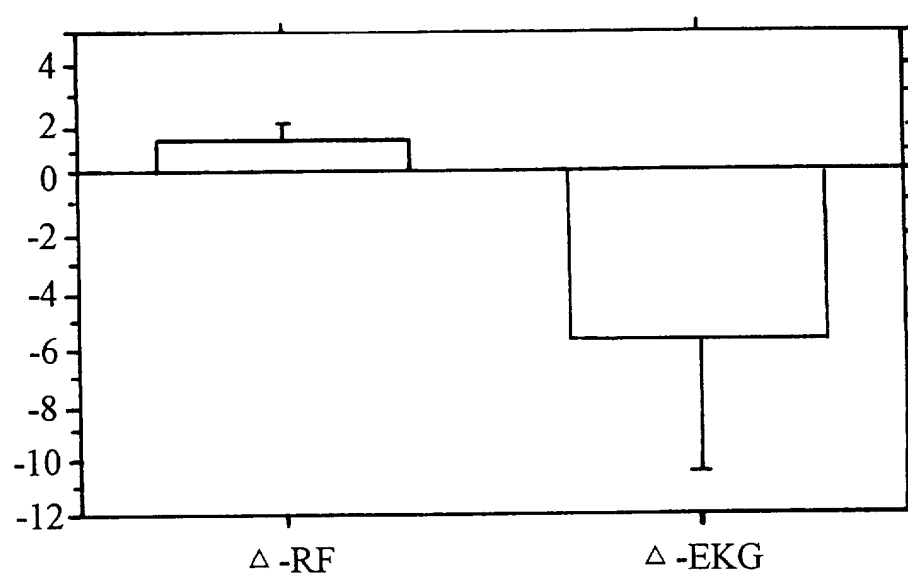


图 15

孕甾-5, 16-二烯-3 β -醇

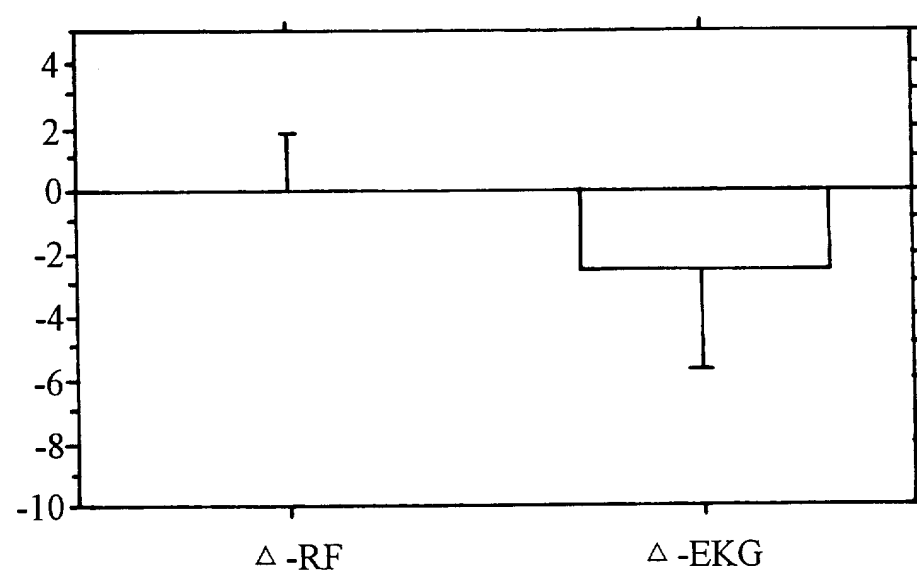


图 16

3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三酮

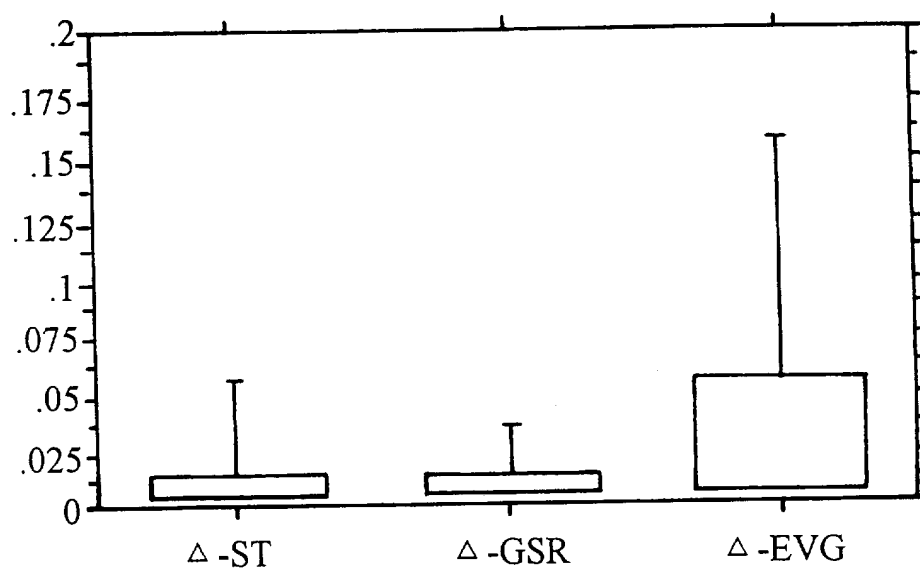


图 17

3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三酮

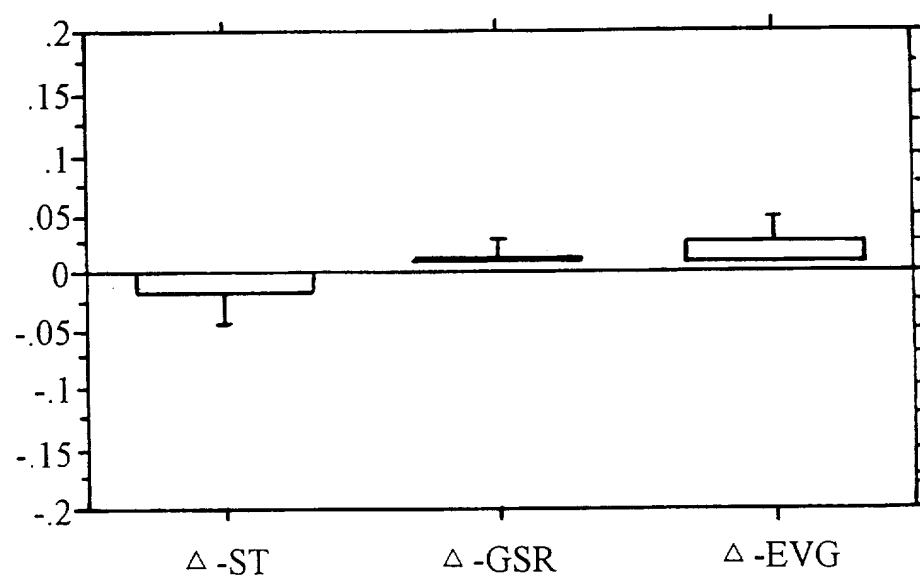


图 18

3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三酮

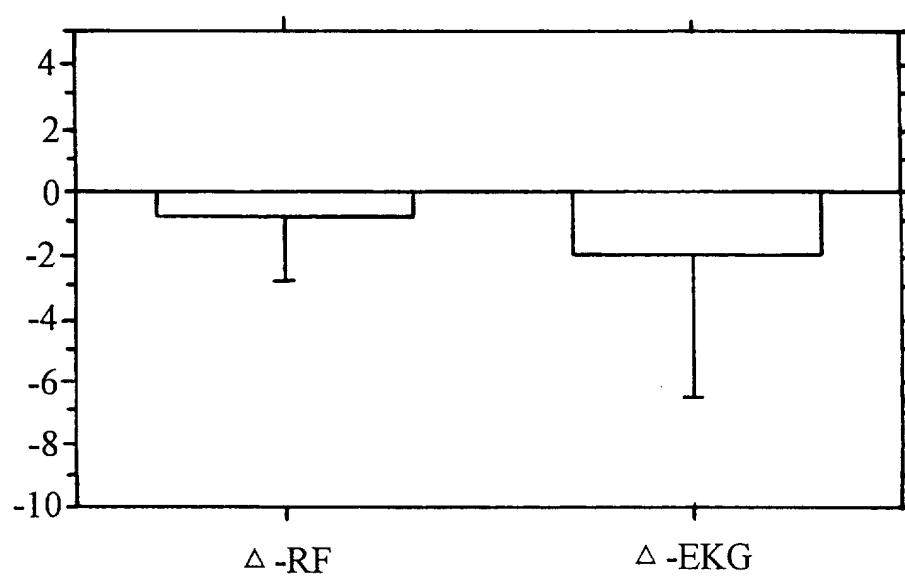


图 19

3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三酮

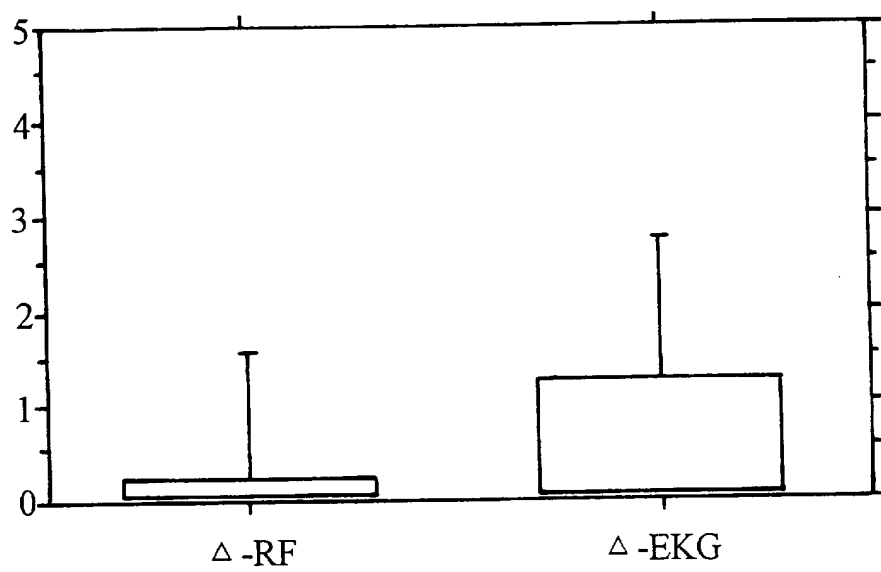


图 20

3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三酮

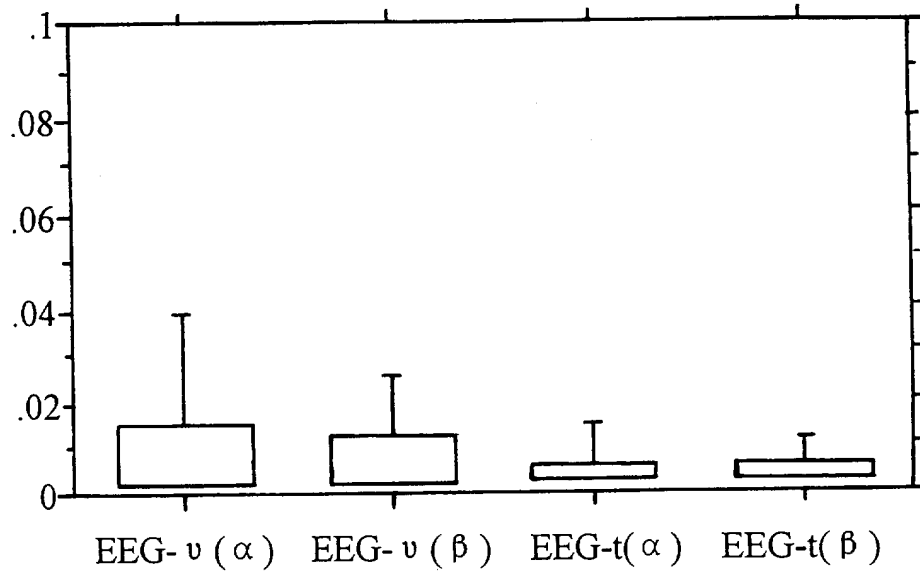


图 21

3 - 甲氧基 - 孕甾 - 3, 5, 20 - 三酮

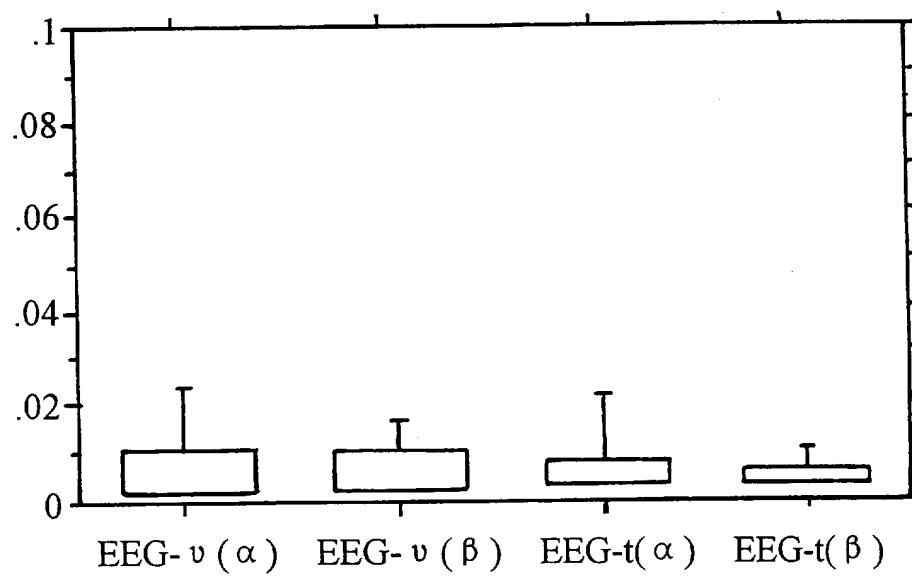


图 22

孕甾 - 4, 20 - 二烯 - 3, 6 - 二酮

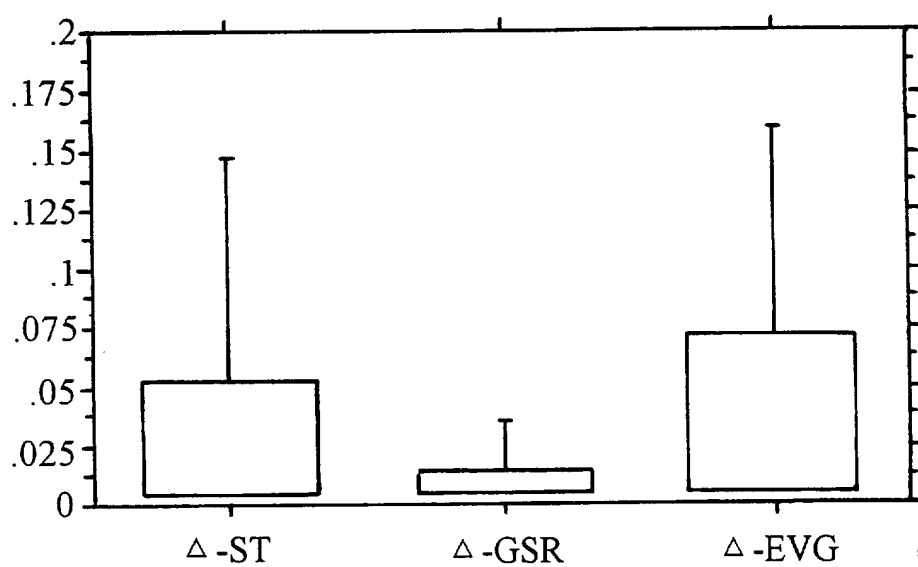


图 23

孕甾-4, 20-二烯-3, 6-二酮

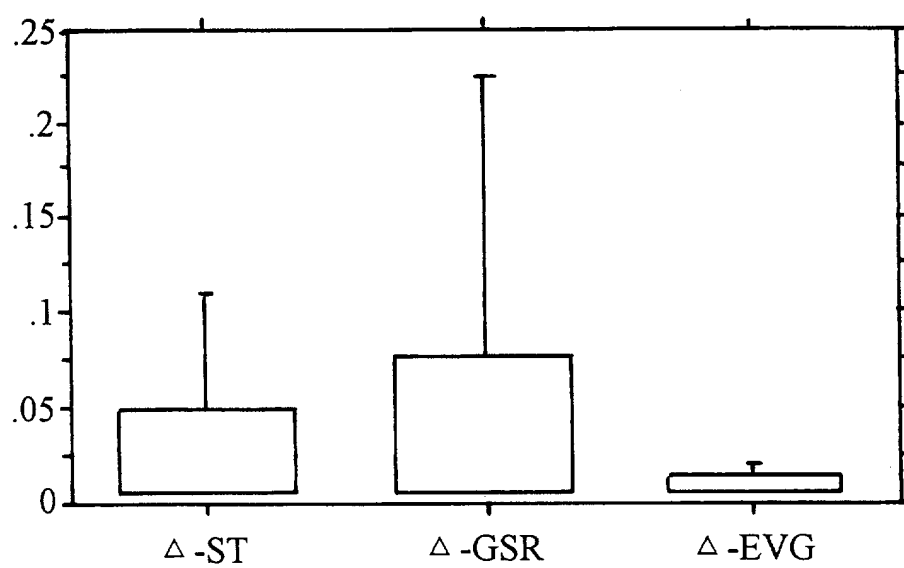


图 24

孕甾-4, 20-二烯-3, 6-二酮

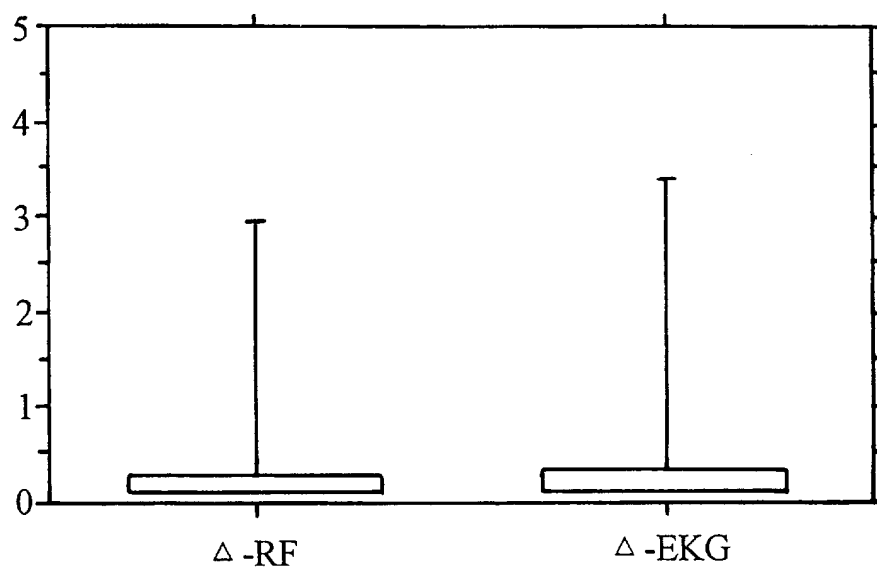


图 25

孕甾-4, 20-二烯-3, 6-二酮

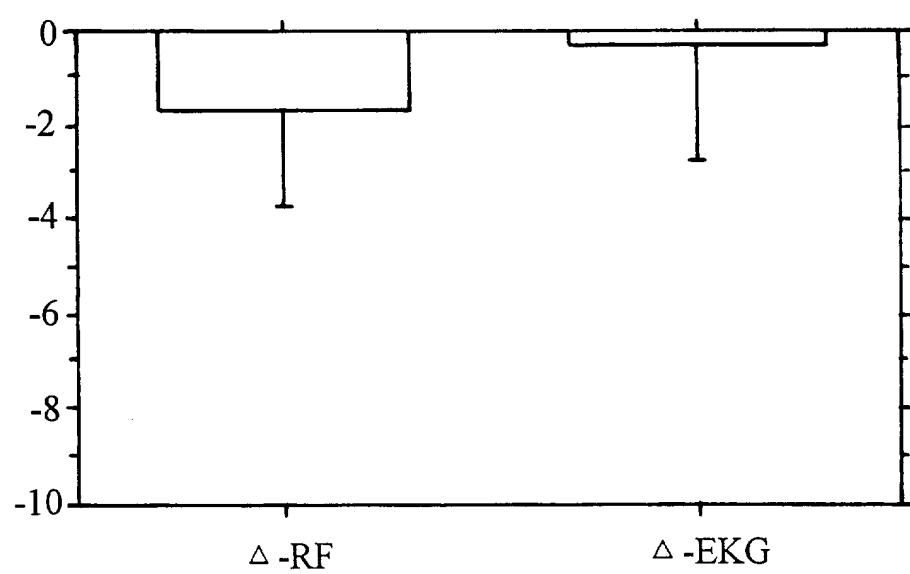


图 26

孕甾-4, 20-二烯-3, 6-二酮

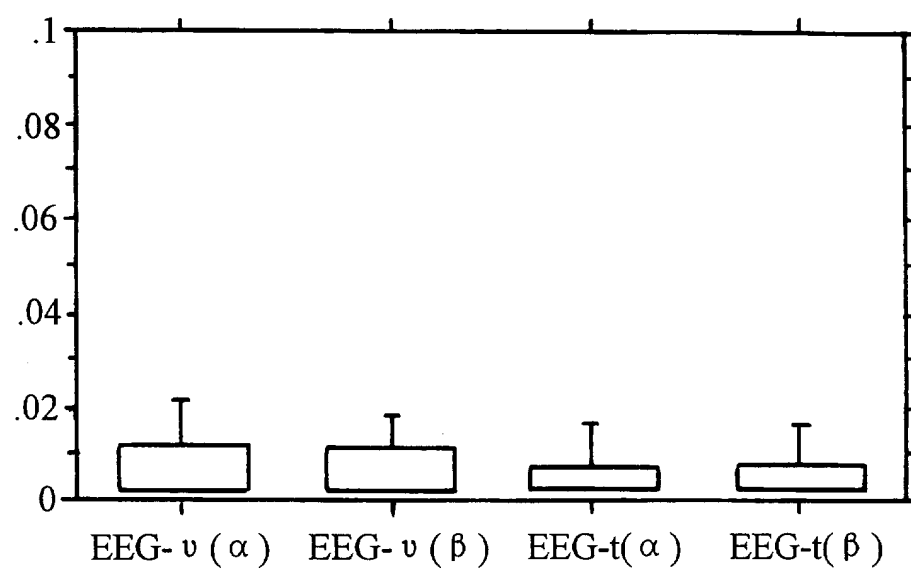


图 27

孕甾-4, 20-二烯-3, 6-二酮

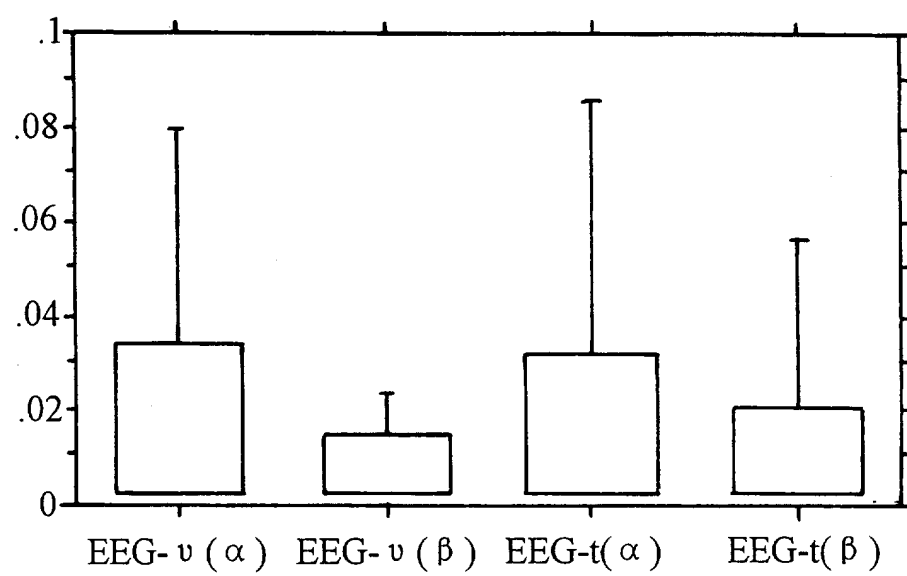


图 28

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

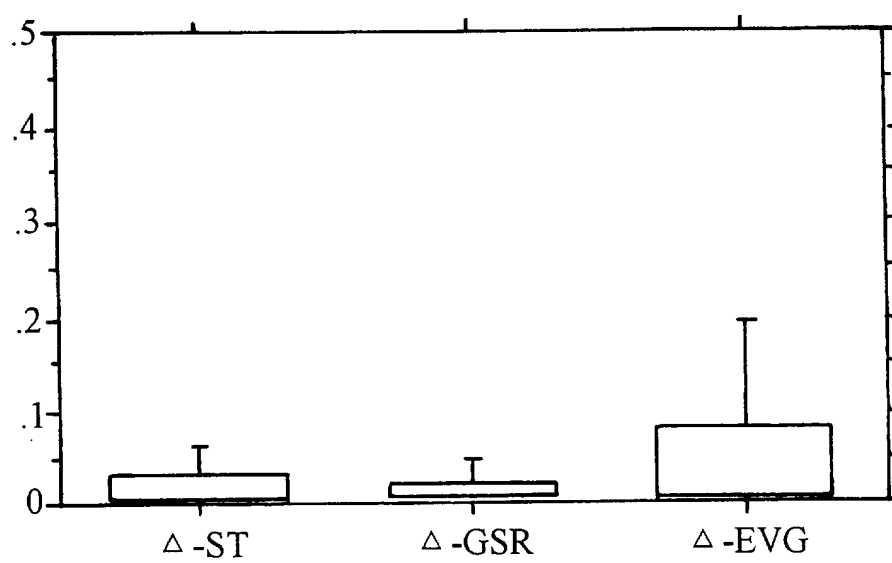


图 29

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

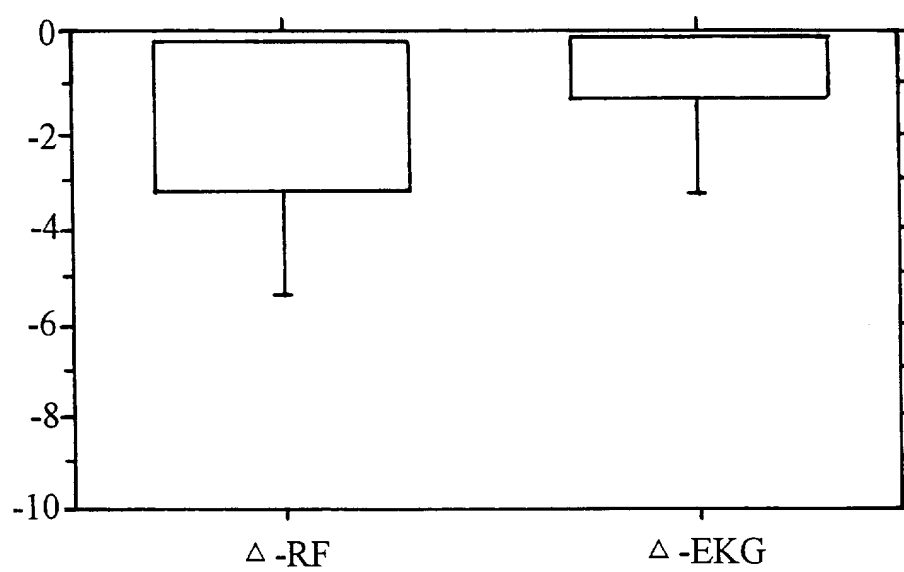


图 30

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

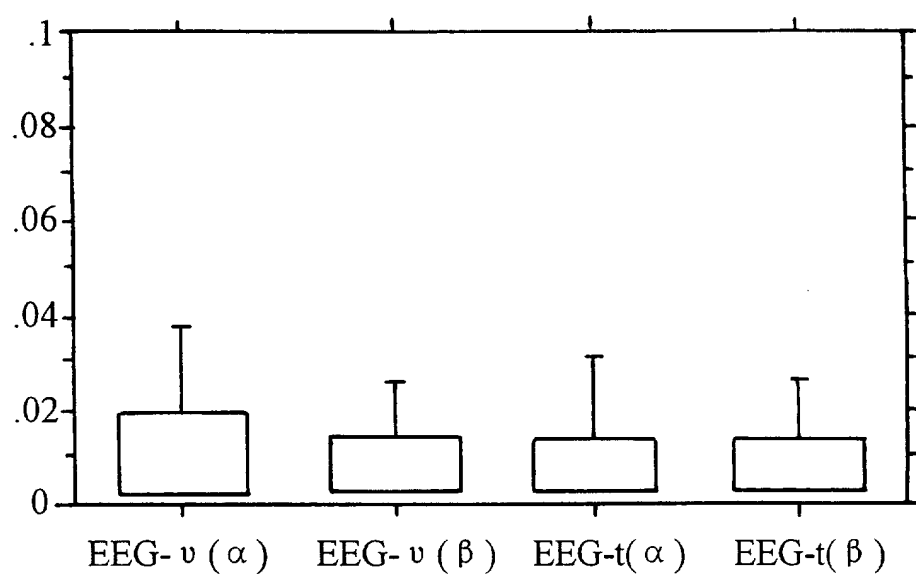


图 31

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

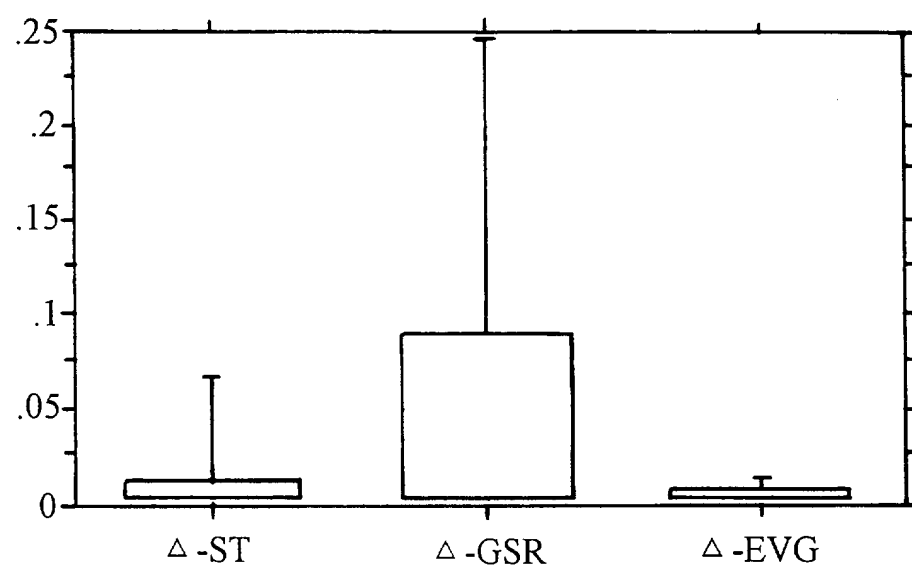


图 32

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

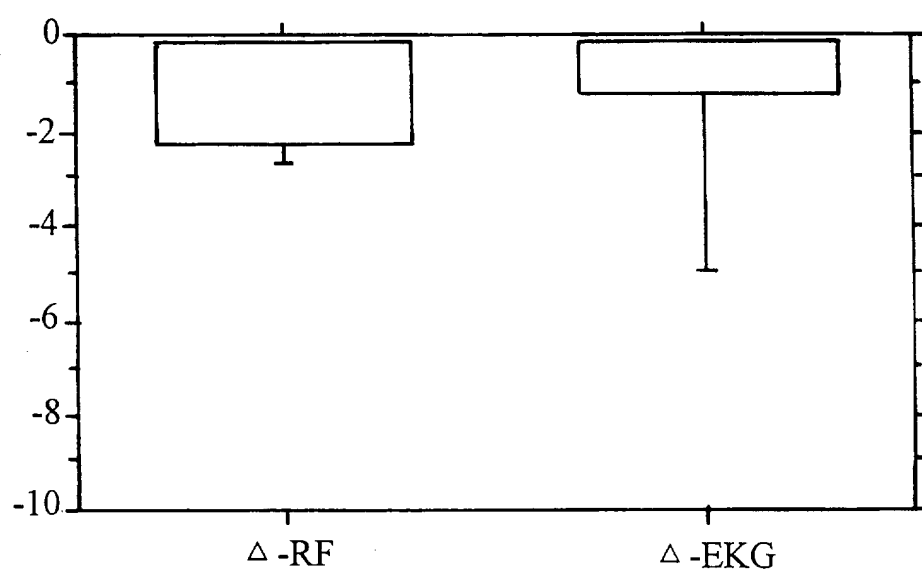


图 33

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 β - 醇

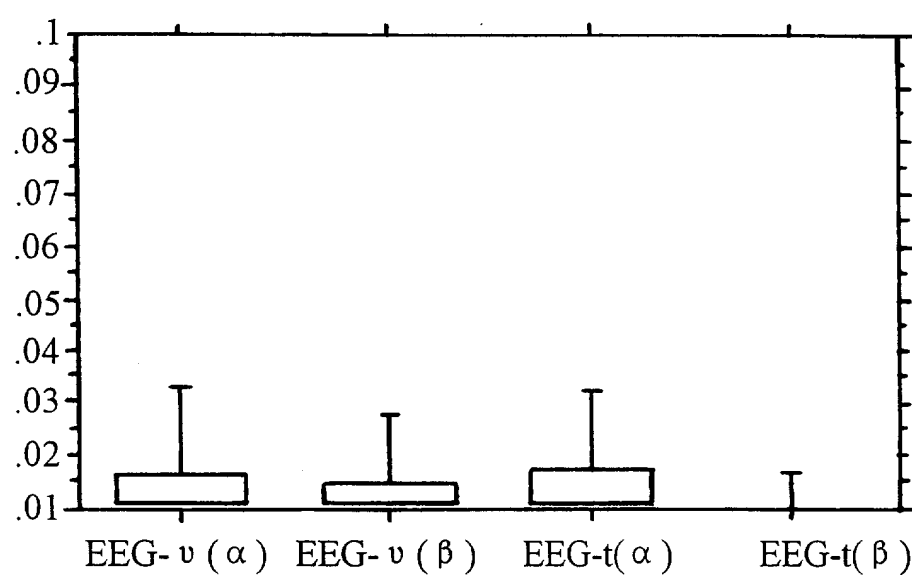


图 34

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

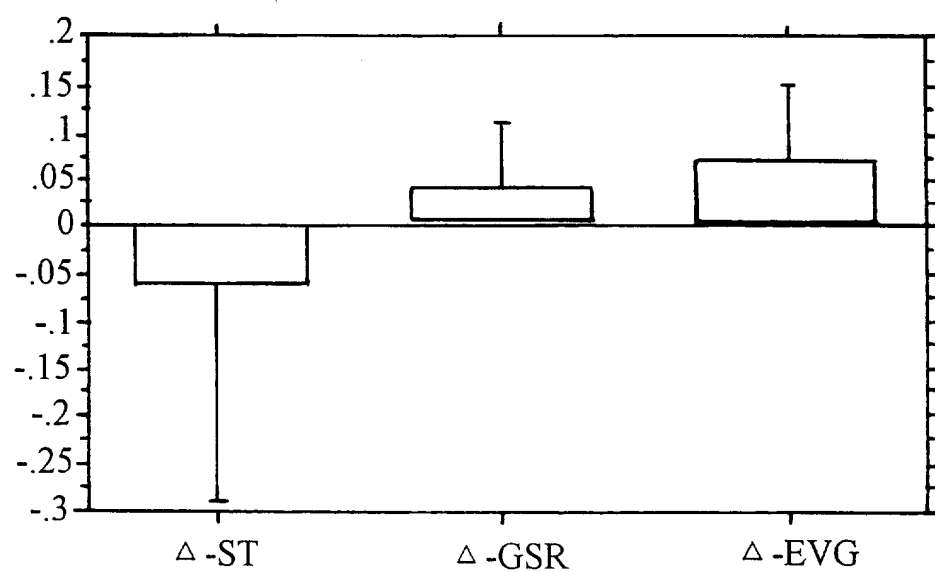


图 35

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

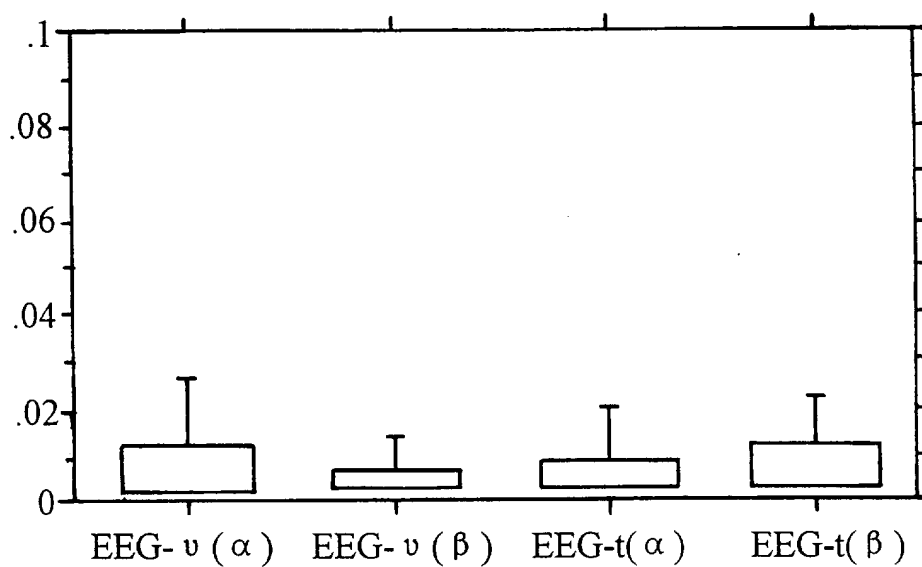


图 36

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

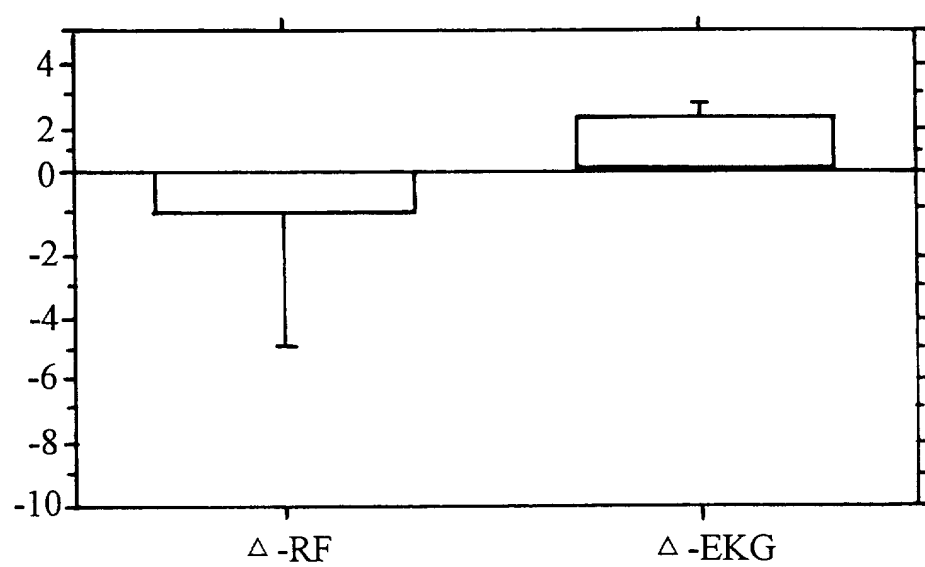


图 37

20, 21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

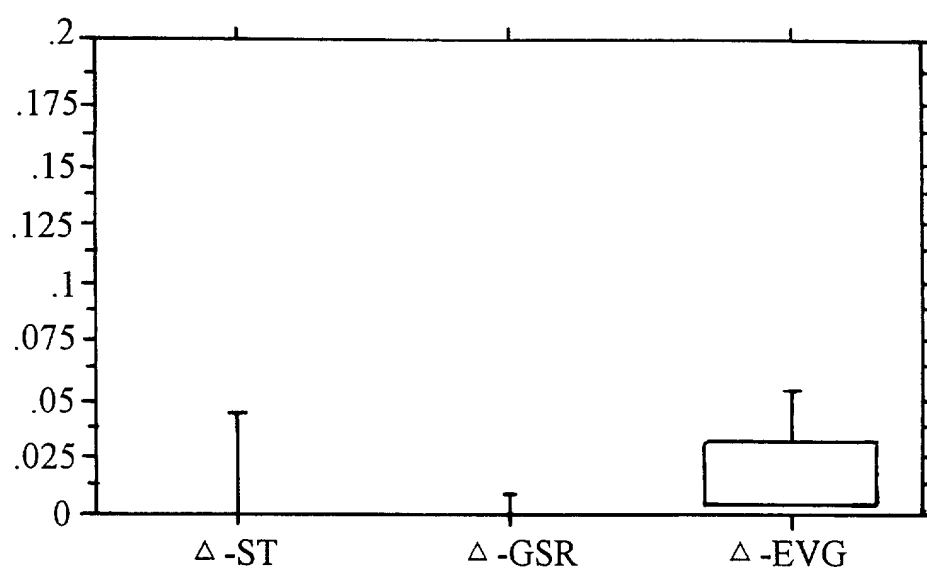


图 38

20,21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

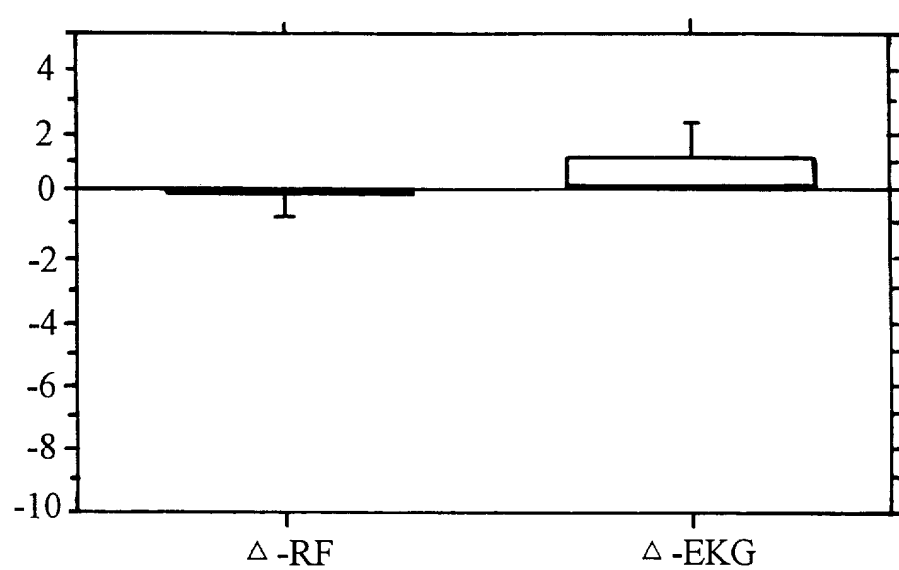


图 39

20,21 - 二甲基 - 孕甾 - 5, 20 - 二烯 - 3 - 酮

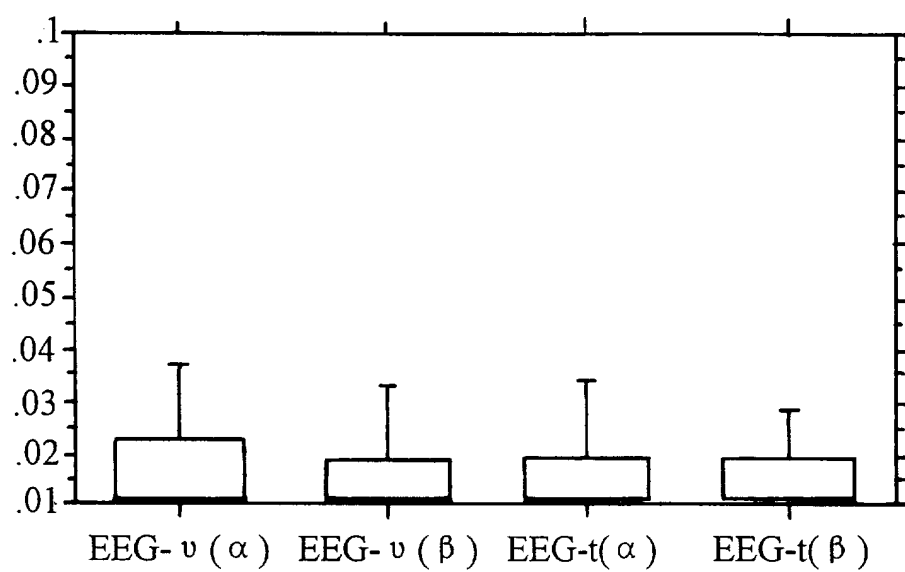


图 40

6 β , 19 - 环氧 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

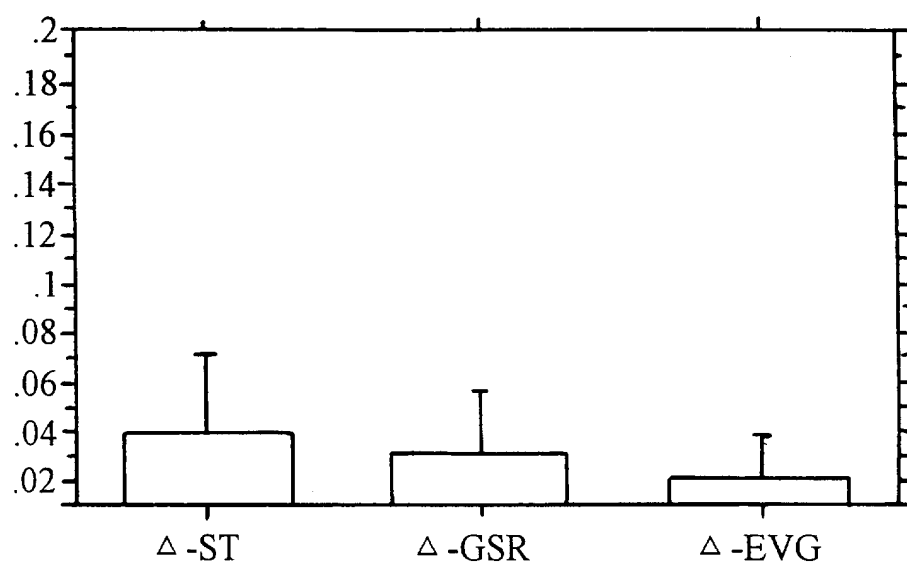


图 41

6 β , 19 - 环氧 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

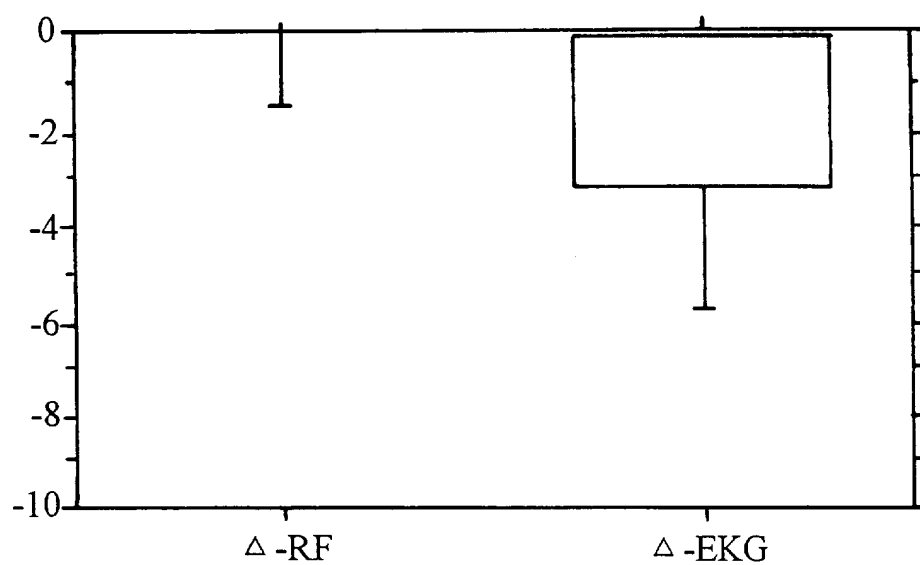


图 42

6 β , 19 - 环氧 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

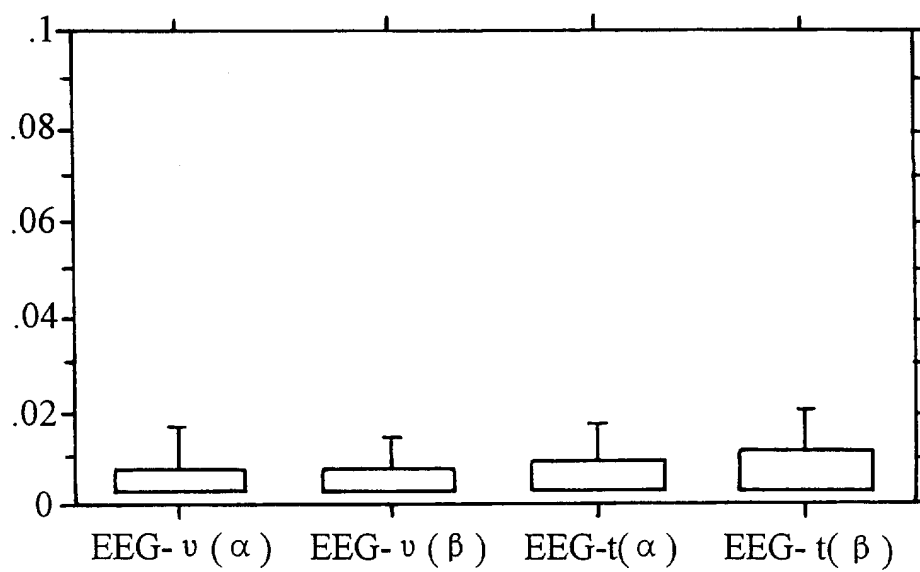


图 43

6 β , 19 - 环氧 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

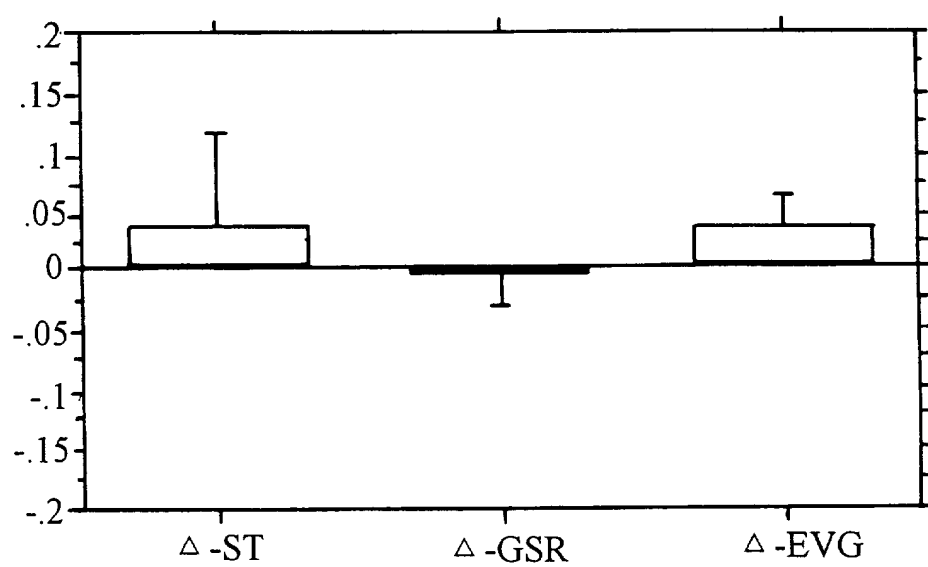


图 44

6 β , 19 - 环氧 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

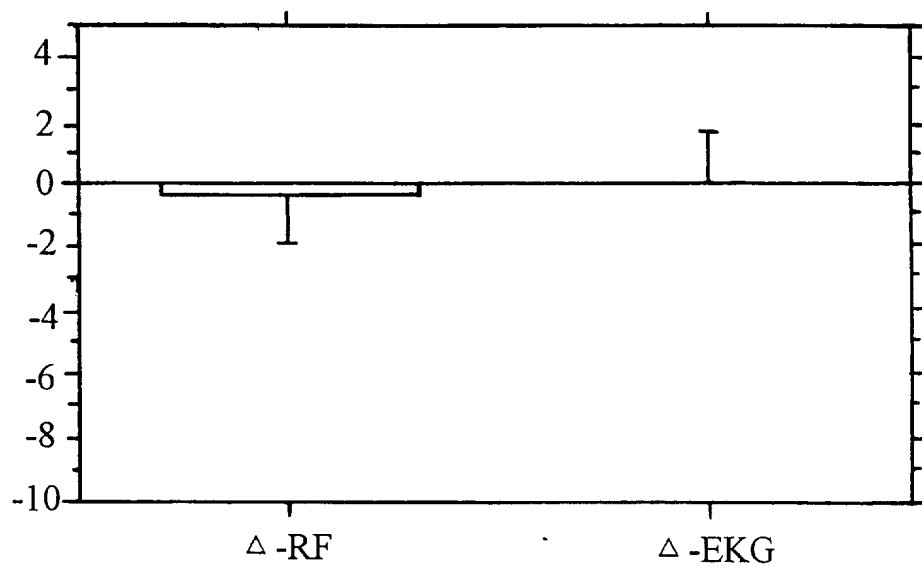


图 45

6 β , 19 - 环氧 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

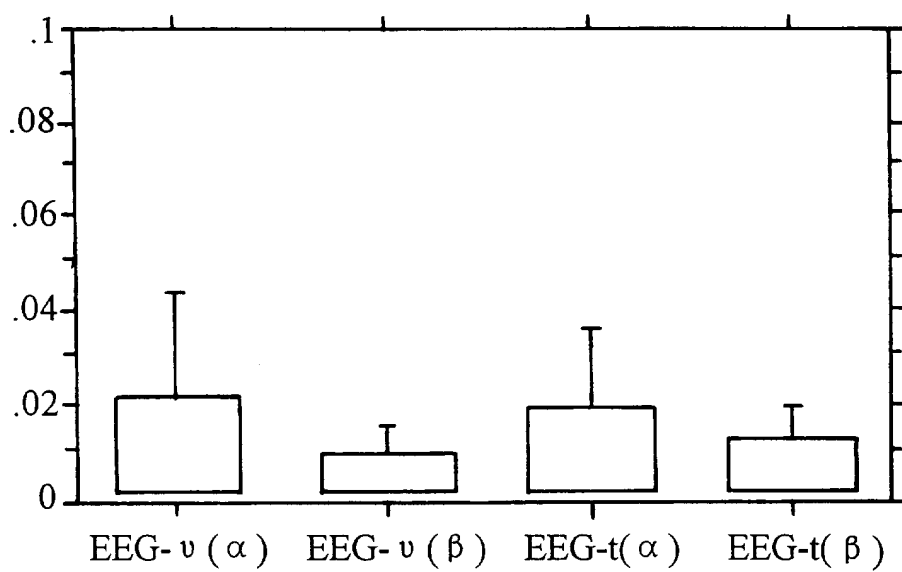


图 46

19-羟基-孕甾-4,17-二烯-3-酮

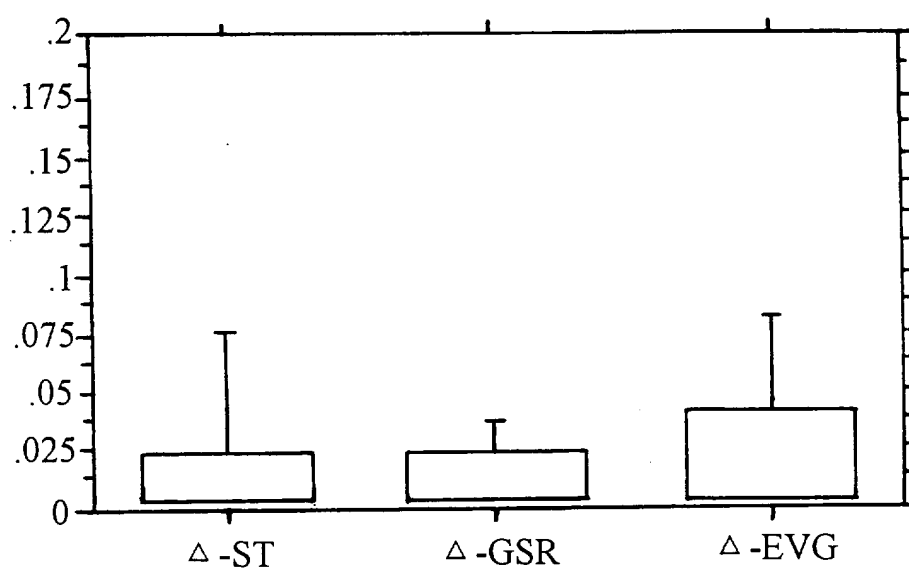


图 47

19 - 羟基 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

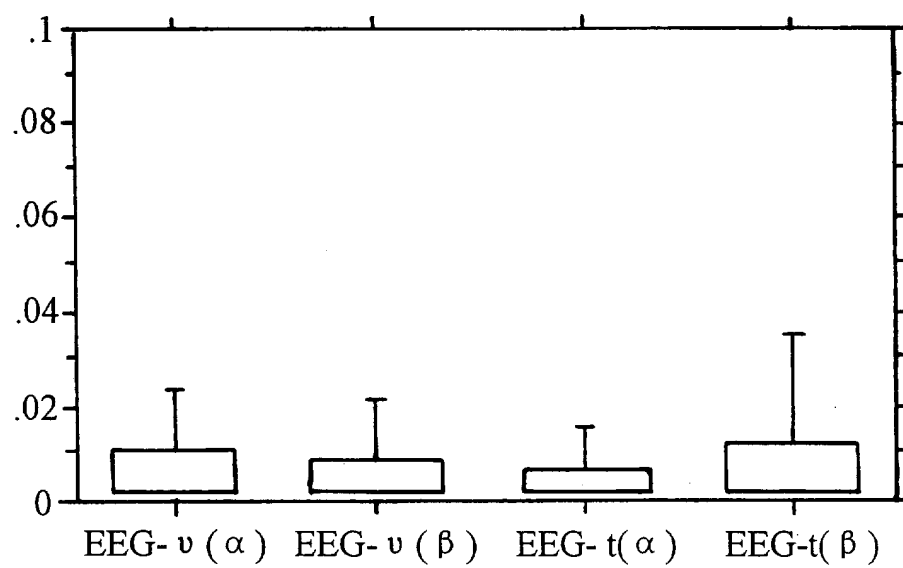


图 48

19 - 羟基 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

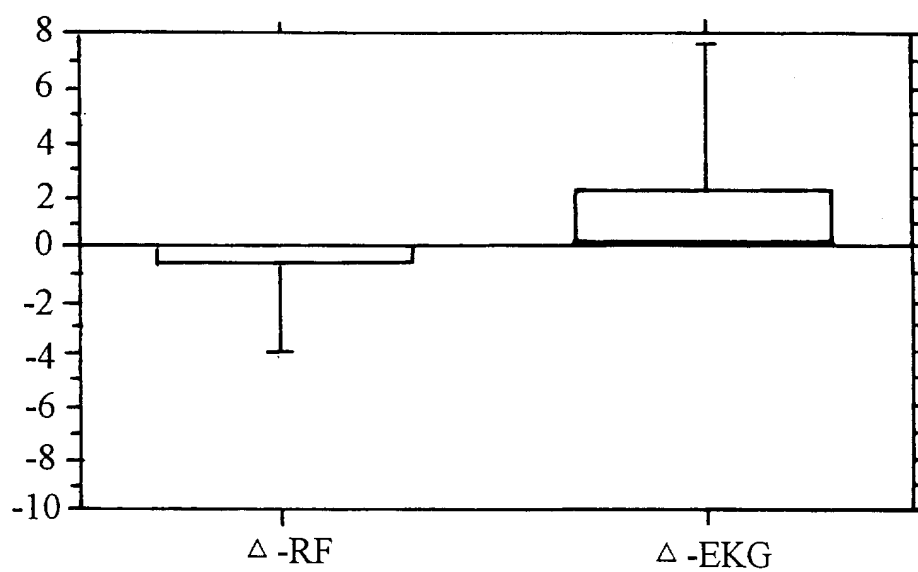


图 49

19 - 羟基 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

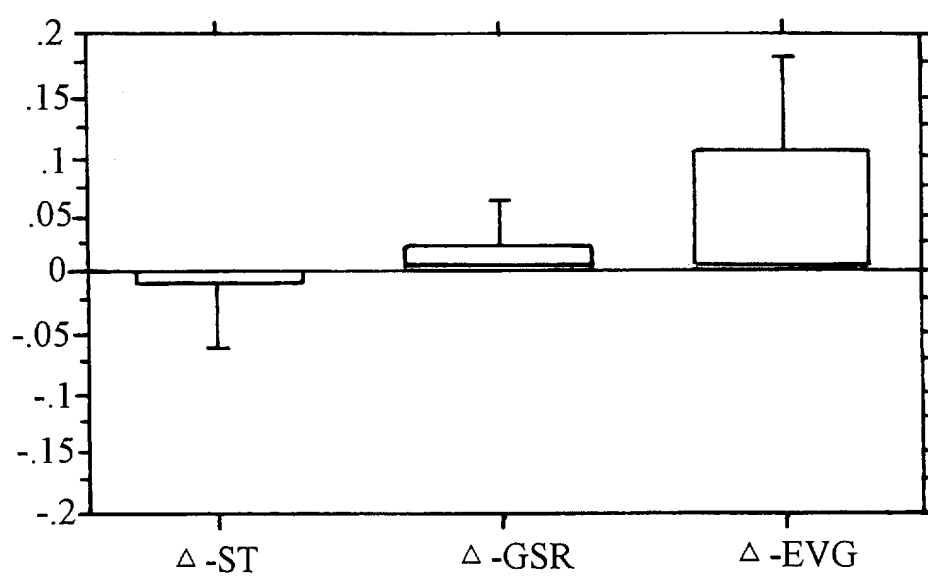


图 50

19 - 羟基 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

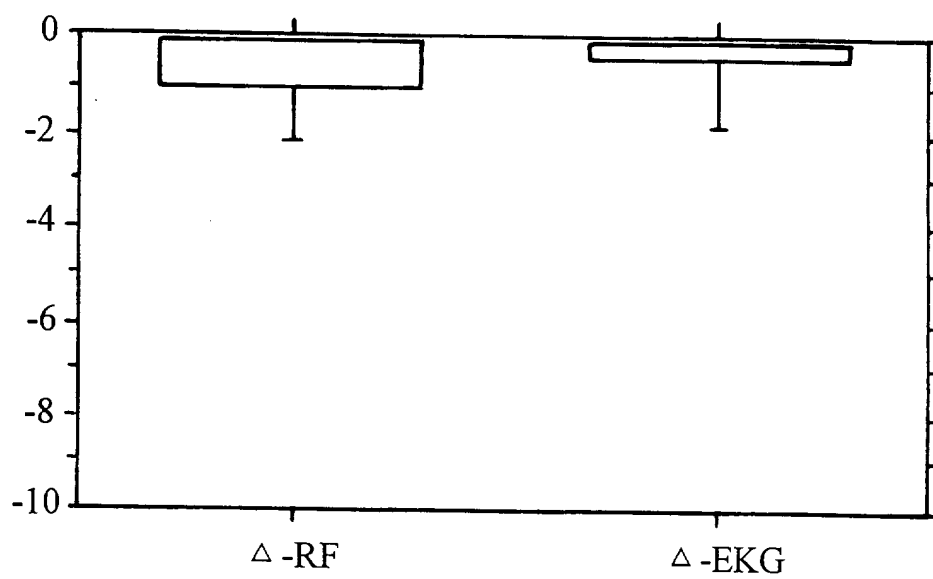


图 51

19 - 羟基 - 孕甾 - 4, 17 - 二烯 - 3 - 酮

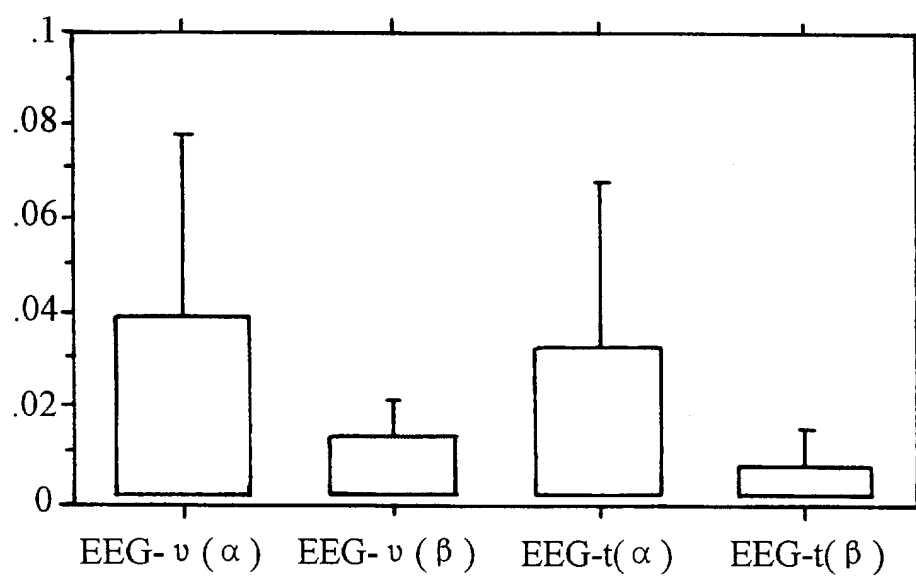


图 52

孕甾 - 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 酮

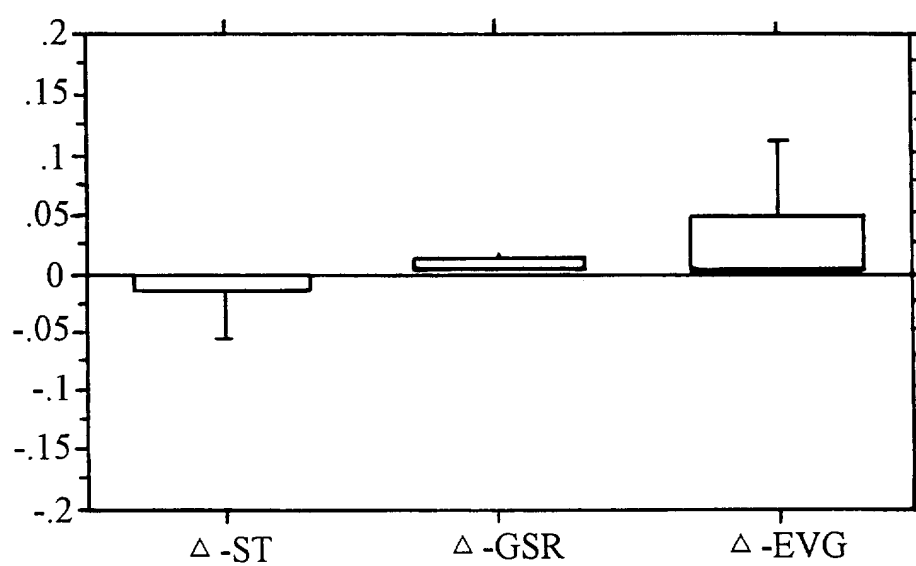


图 53

孕甾 - 1, 4, 20 - 三烯 - 3 - 酮

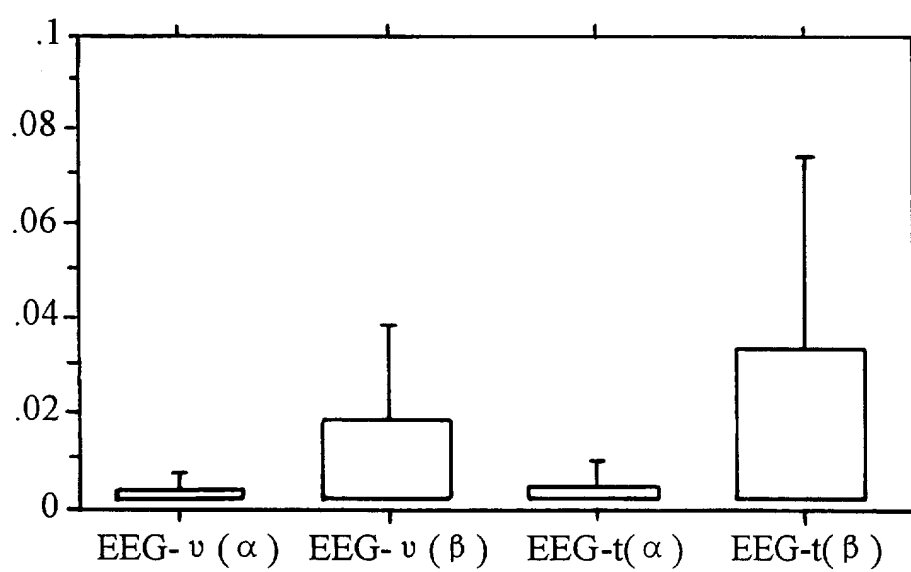


图 54

孕甾-4,20-二烯-6 β -醇-3-酮

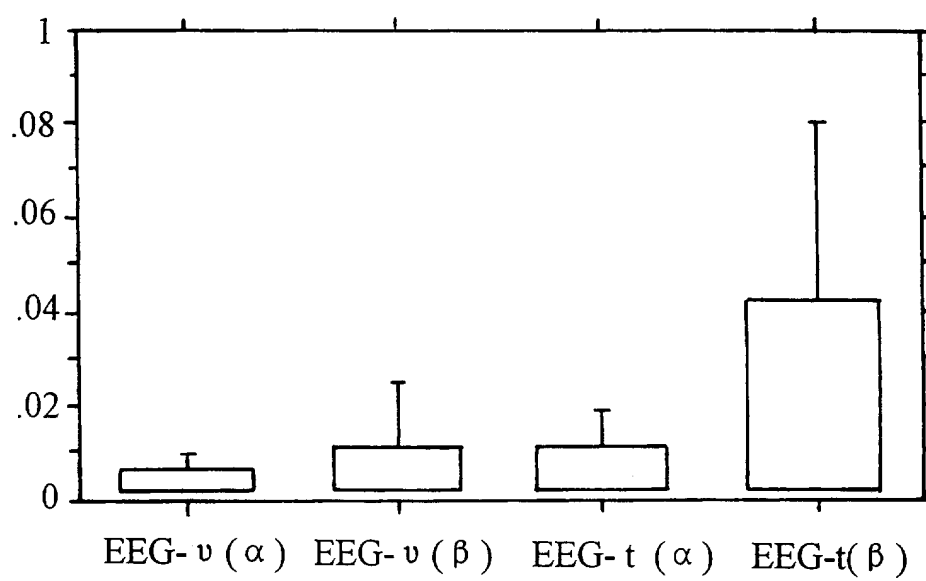


图 55

孕甾-4,20-二烯-6 β -醇-3-酮

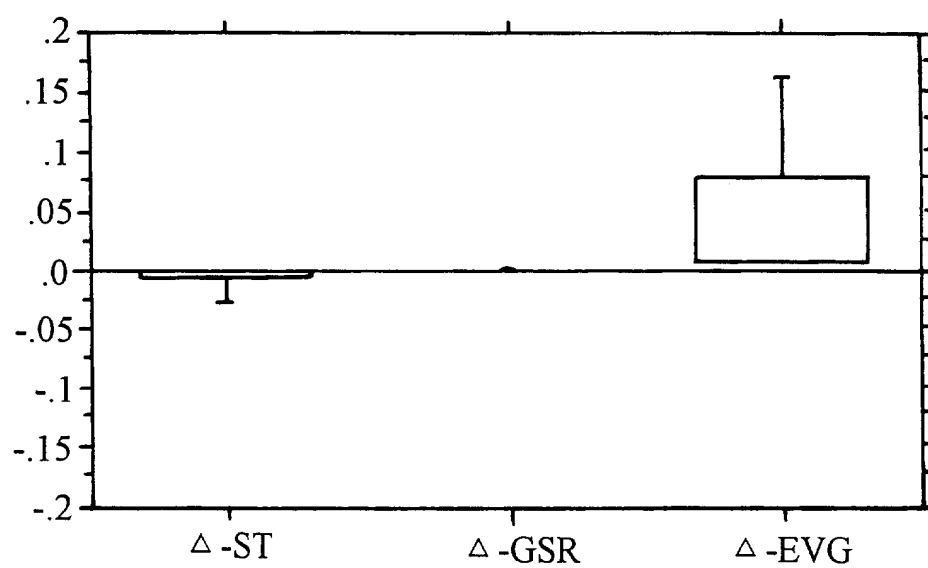


图 56

孕甾-4,20-二烯-6 β -醇-3-酮

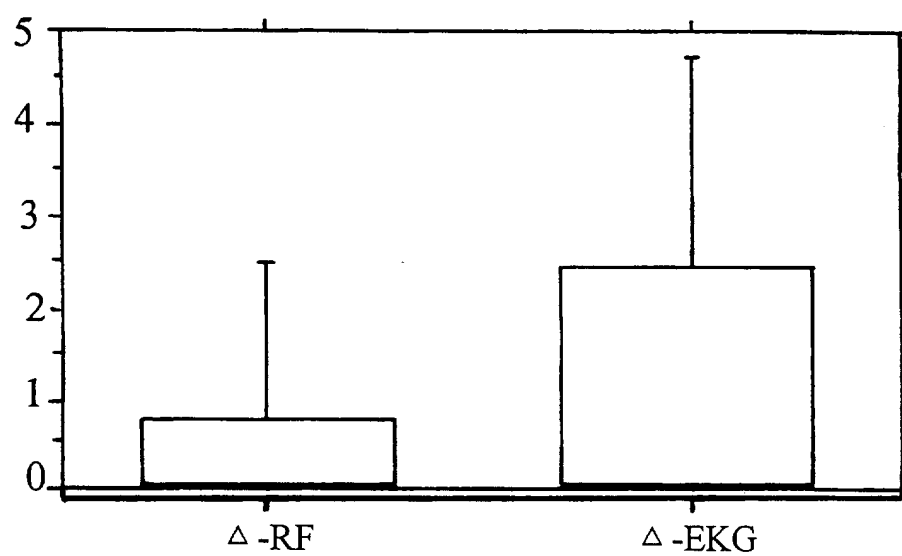


图 57

孕甾-4,20-二烯- β -醇-3-酮

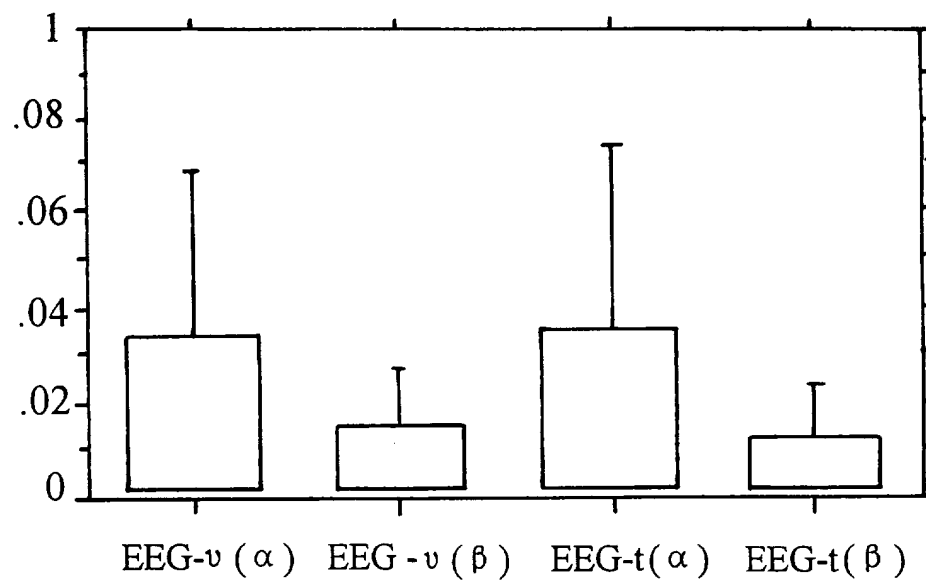


图 58

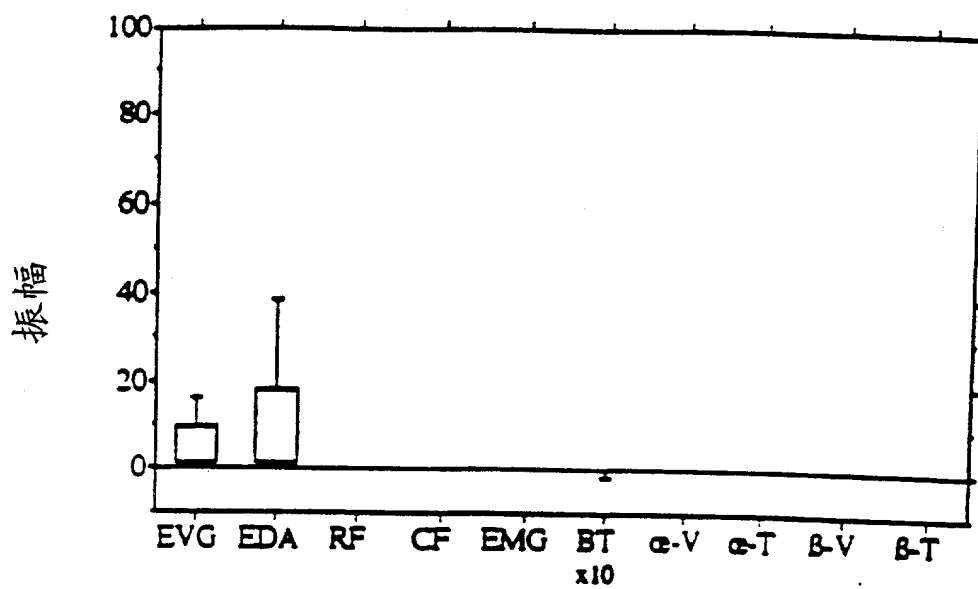


图 59

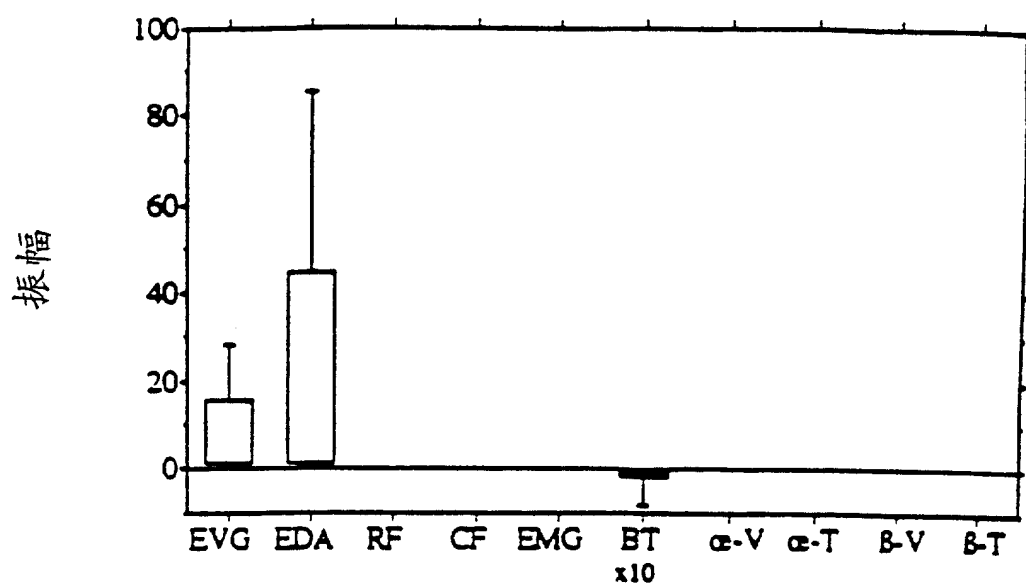


图 60

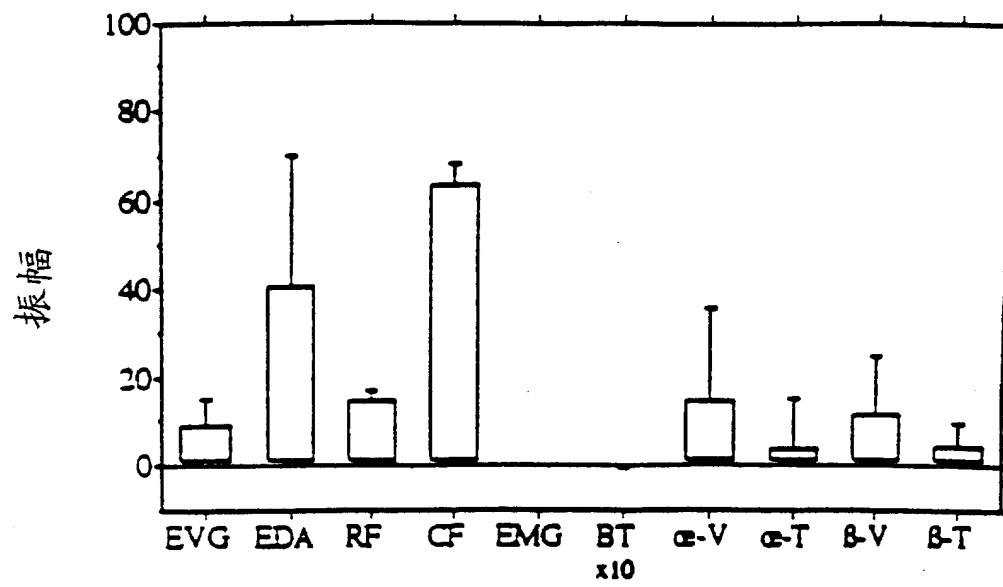


图 61

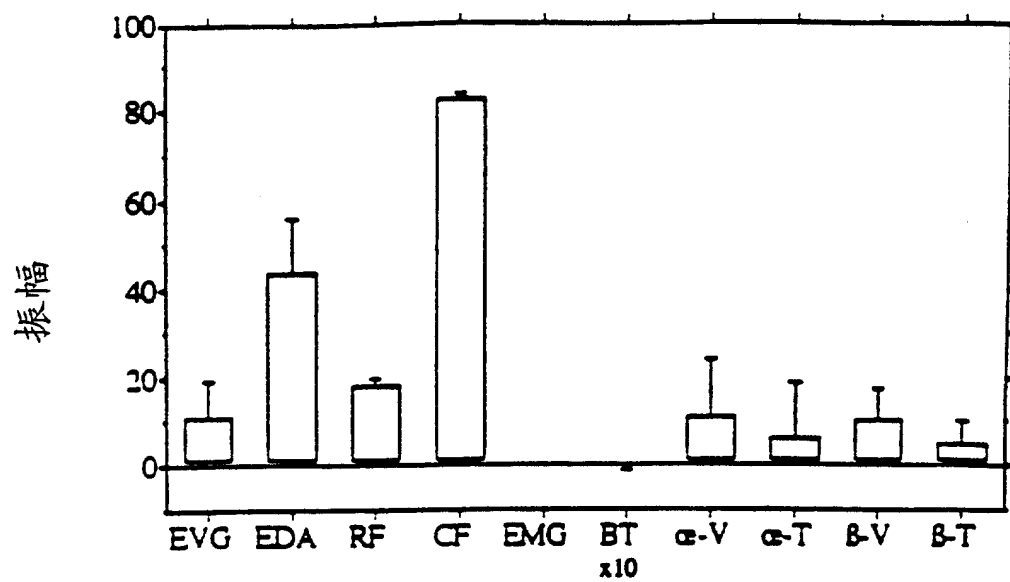


图 62

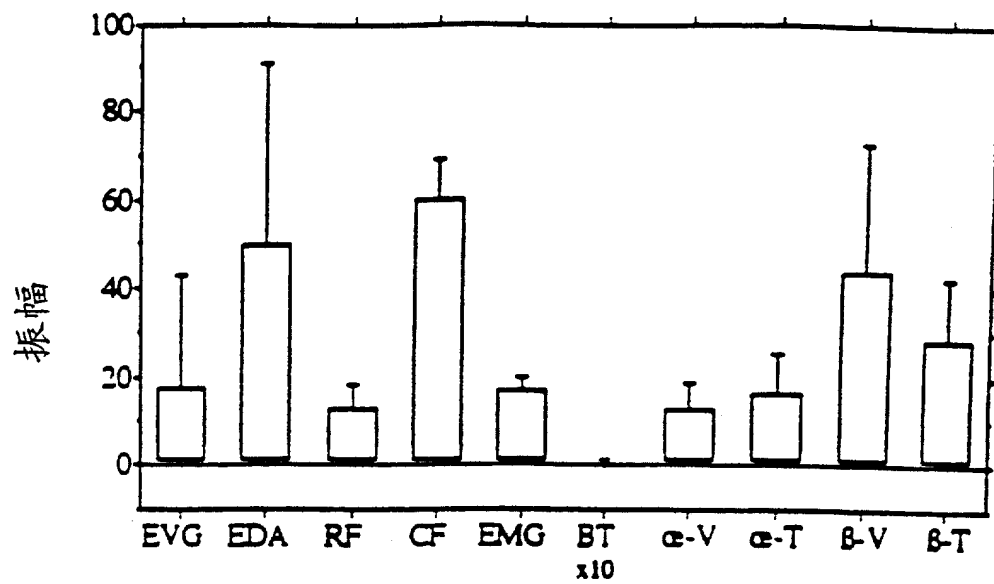


图 63

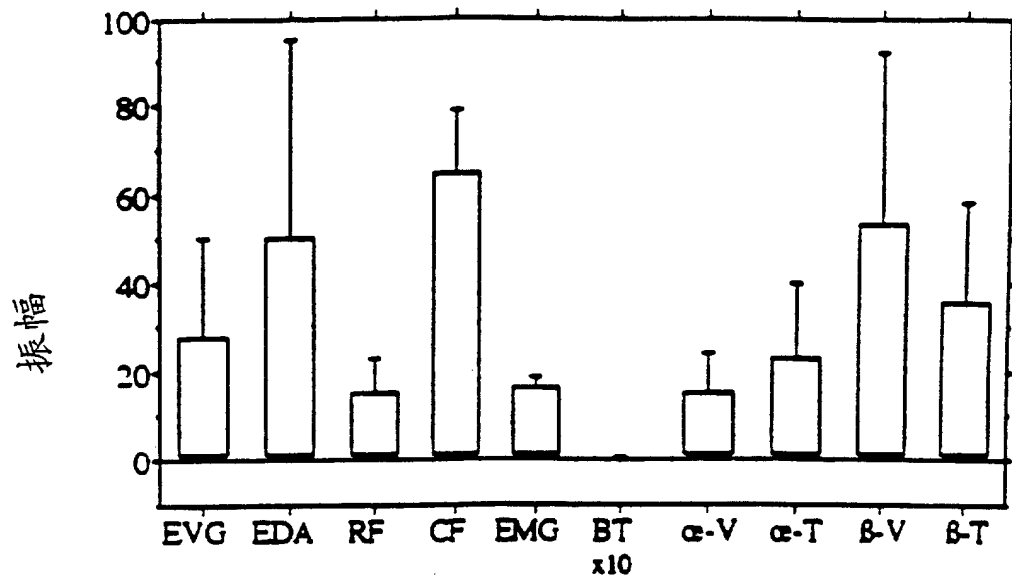


图 64

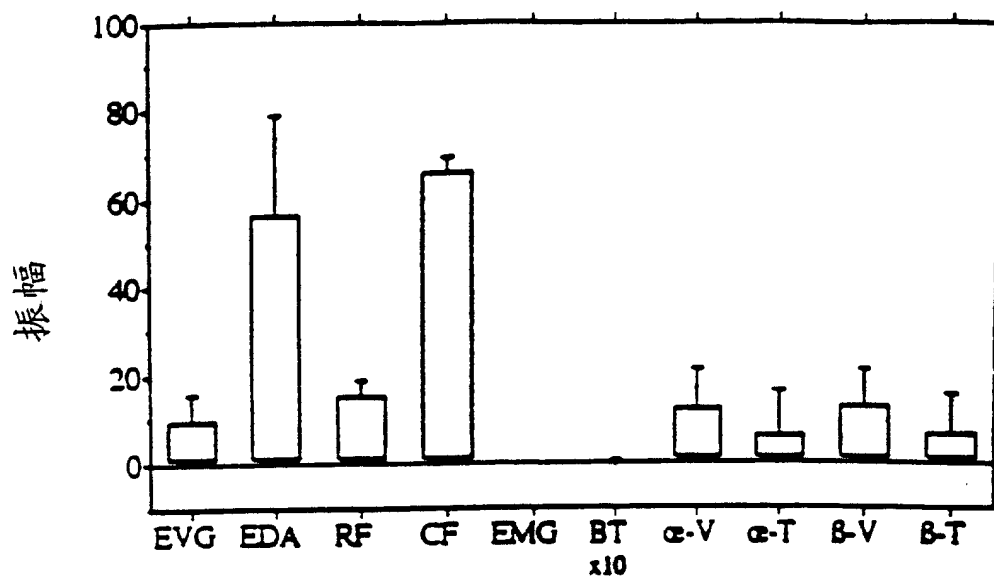


图 65

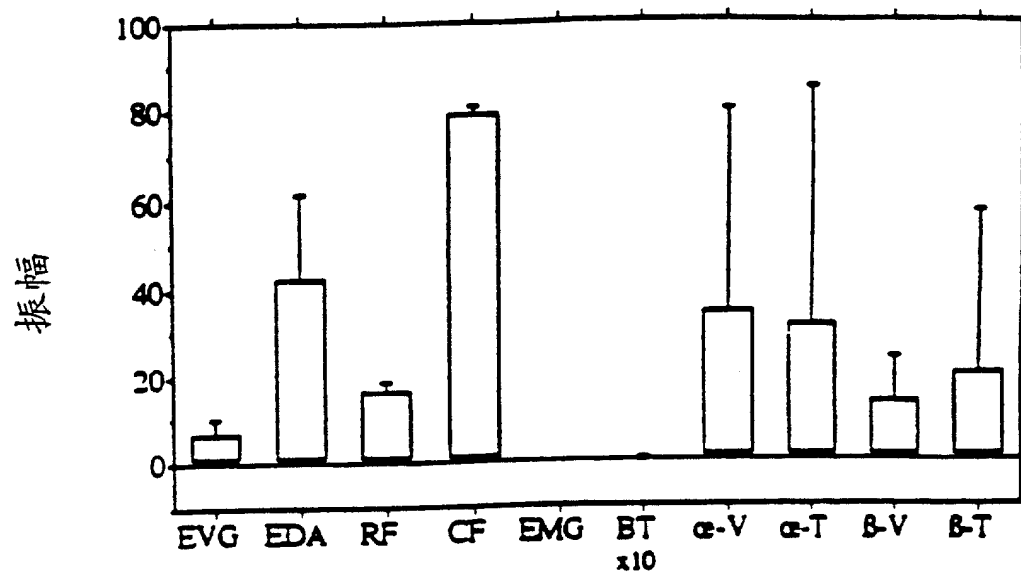


图 66

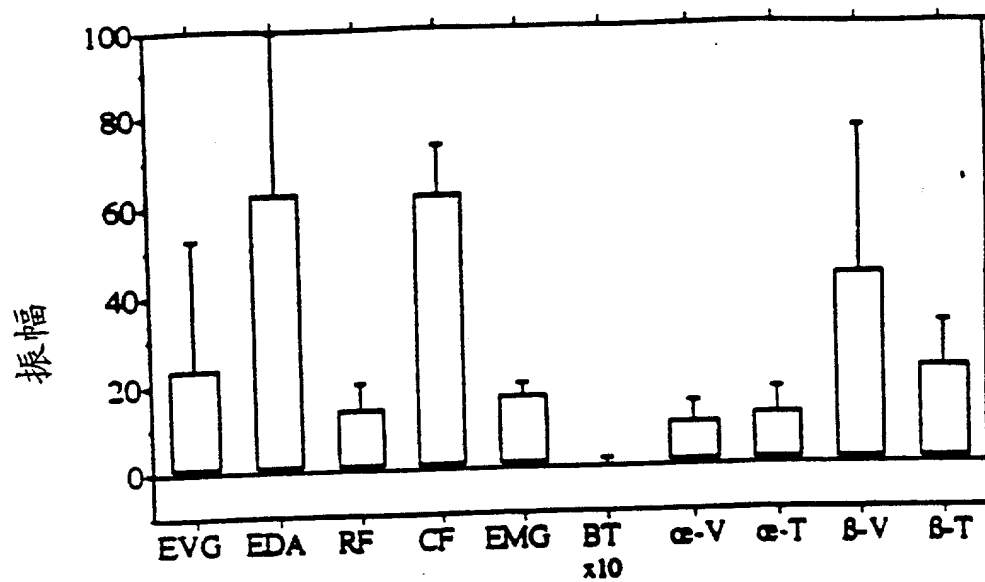


图 67

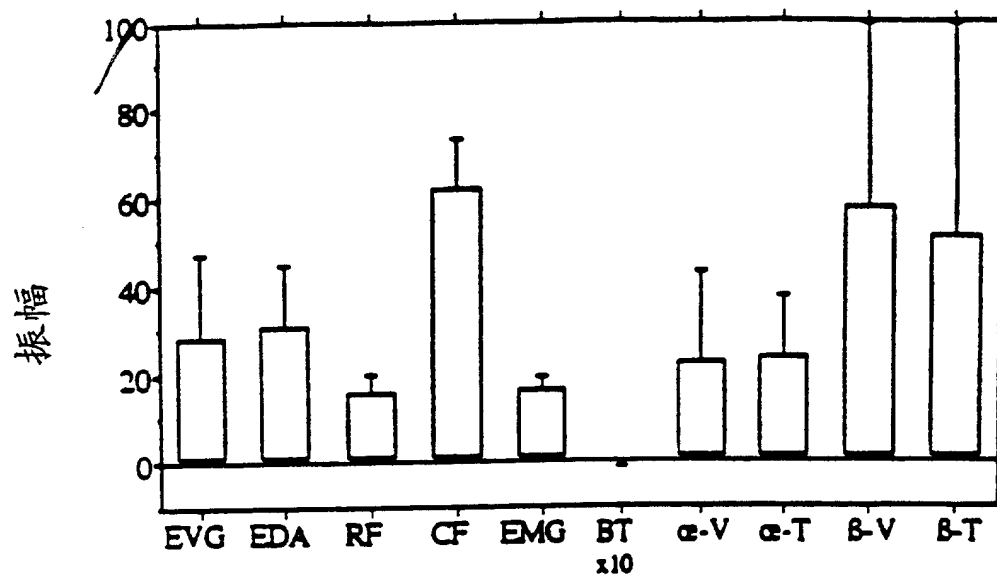


图 68

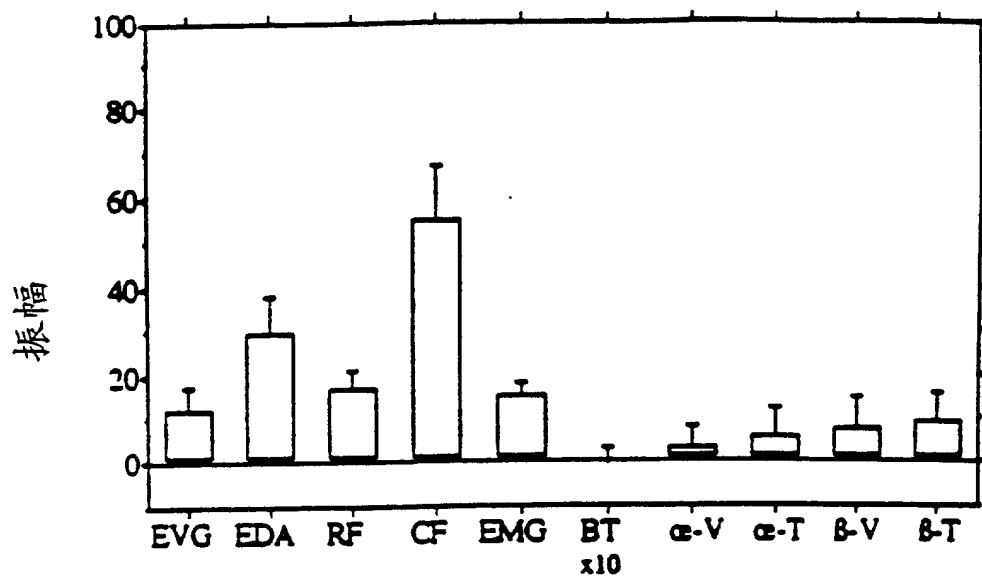


图 69

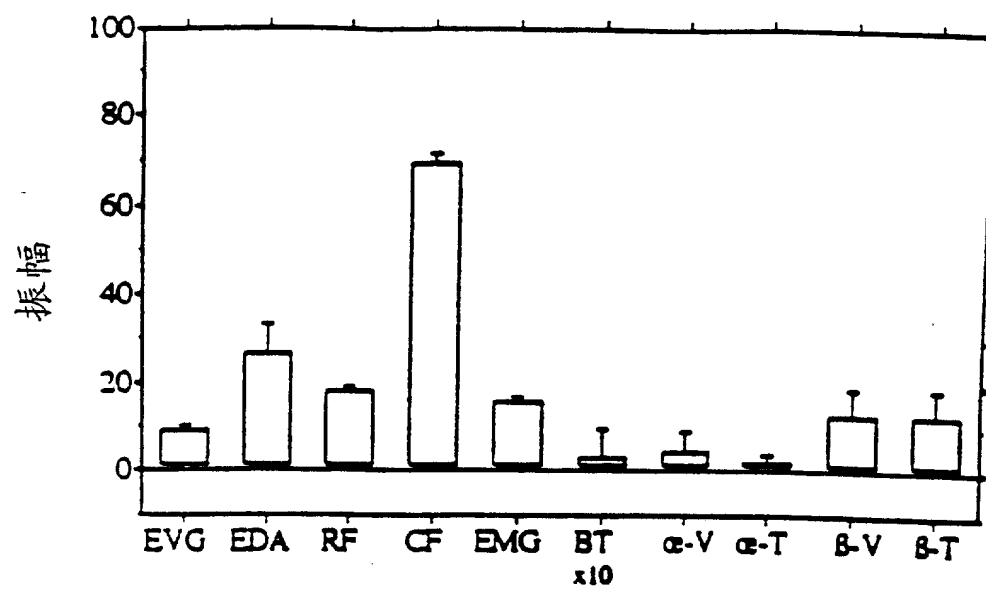


图 70

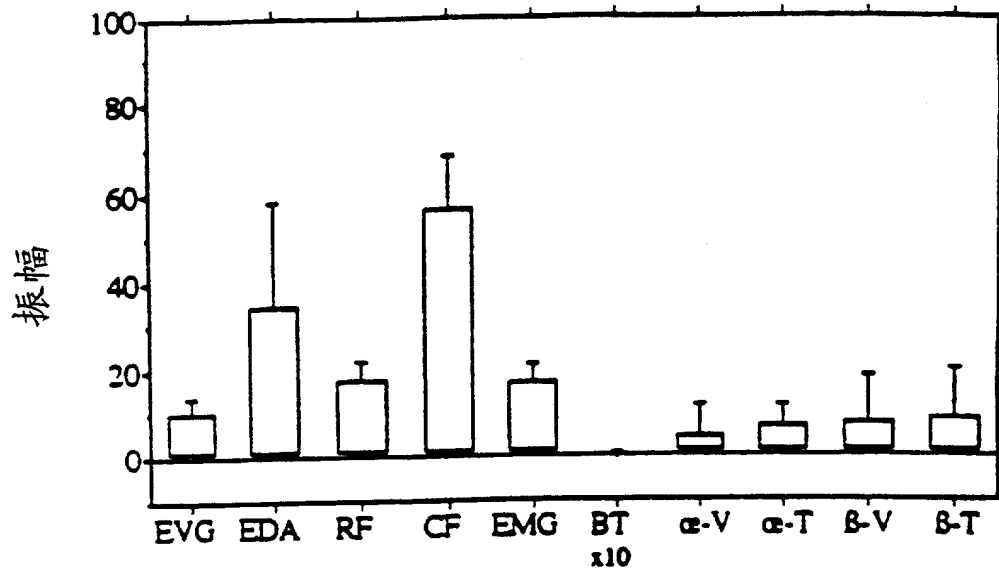


图 71

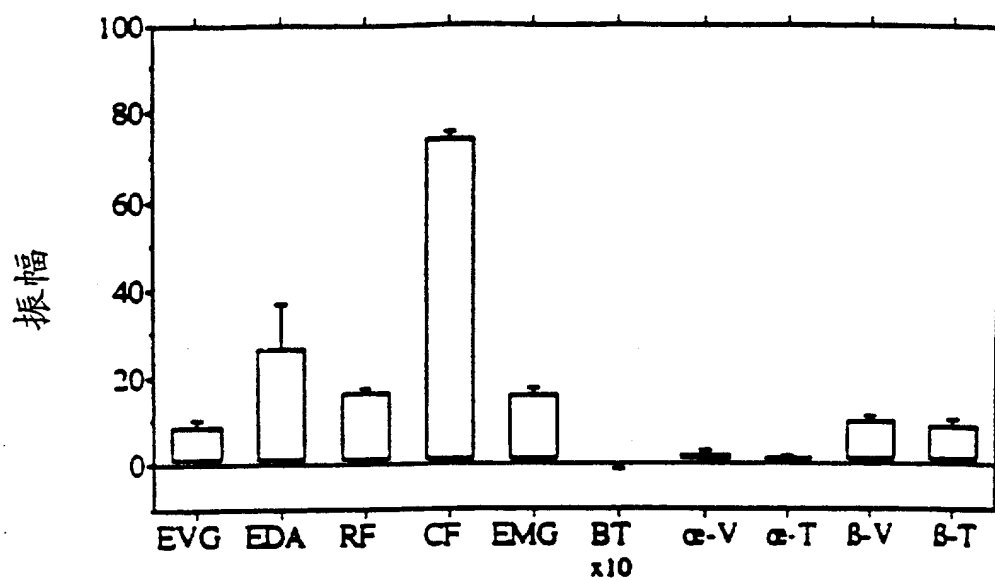


图 72

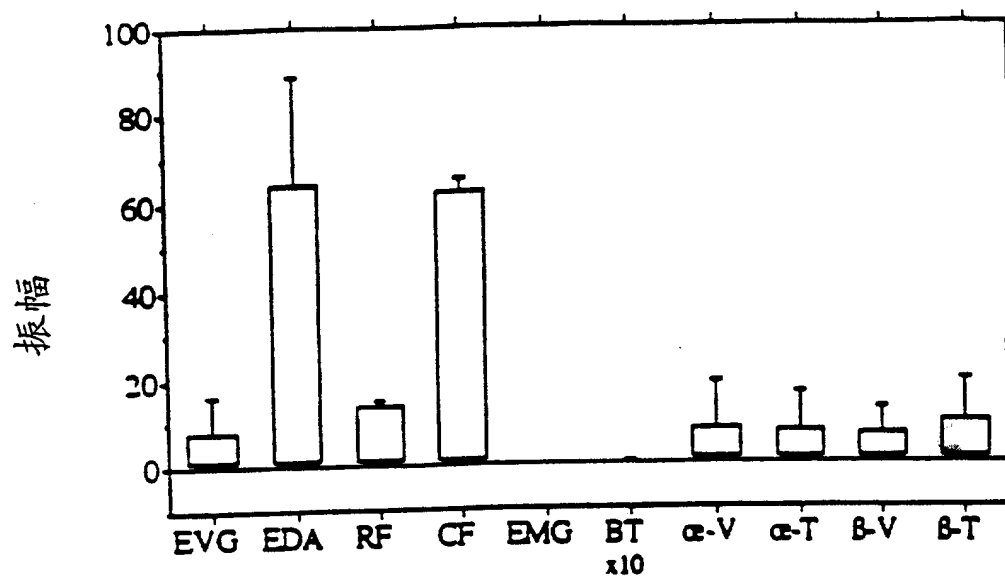


图 73

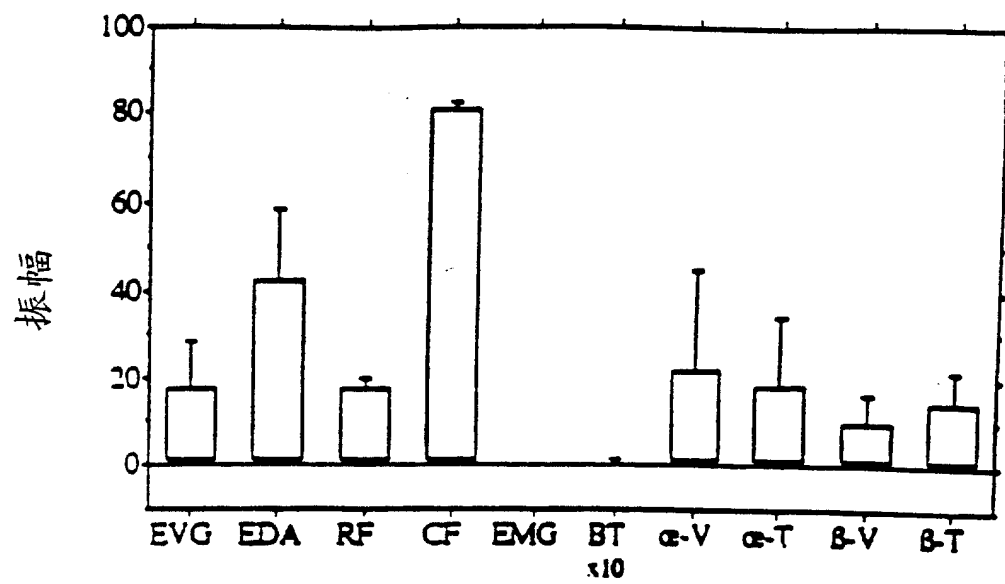


图 74

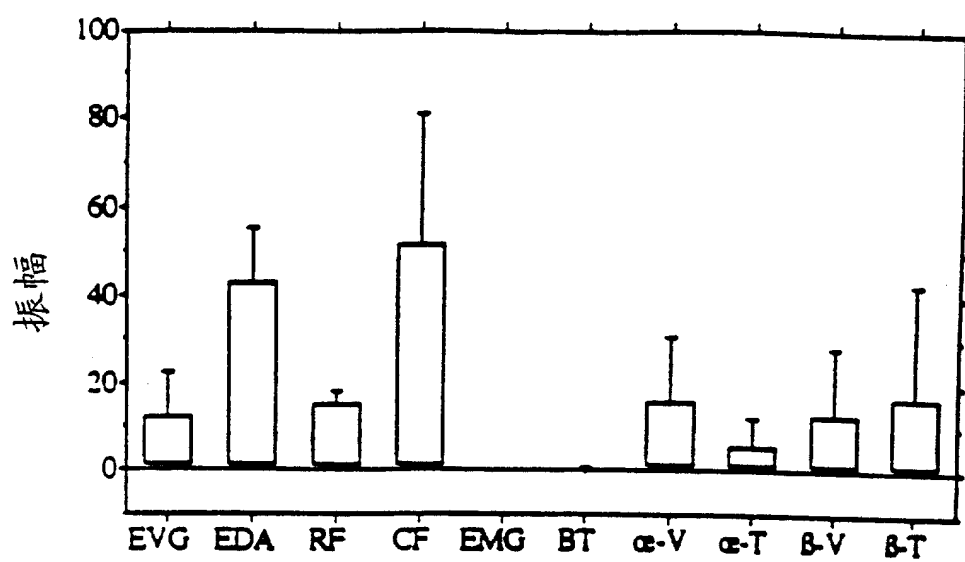


图 75

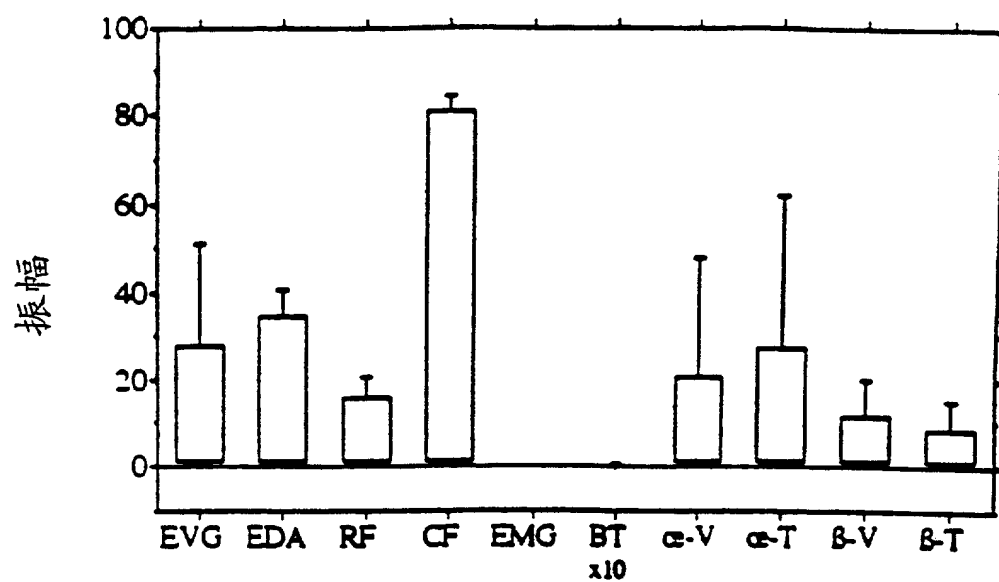


图 76

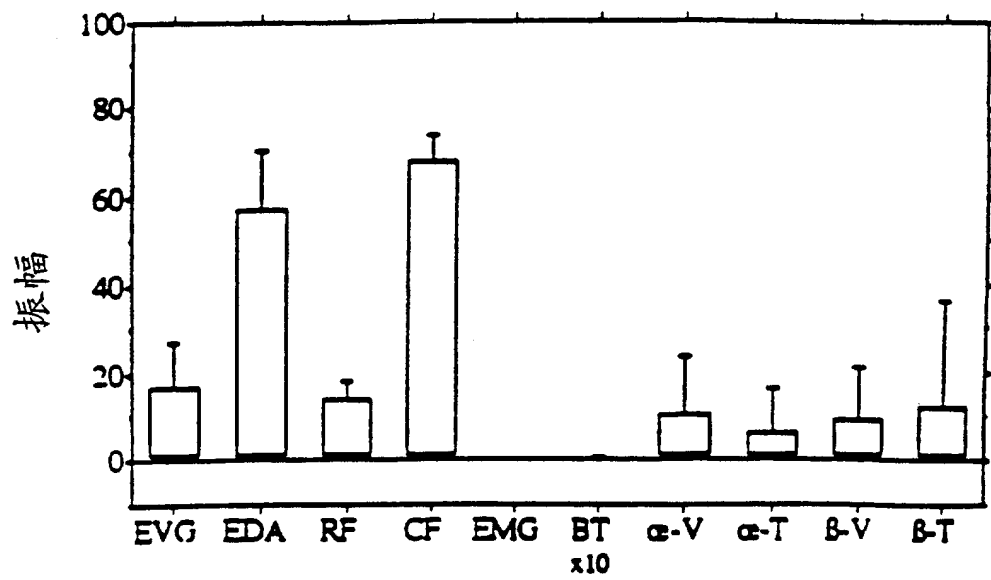


图 77

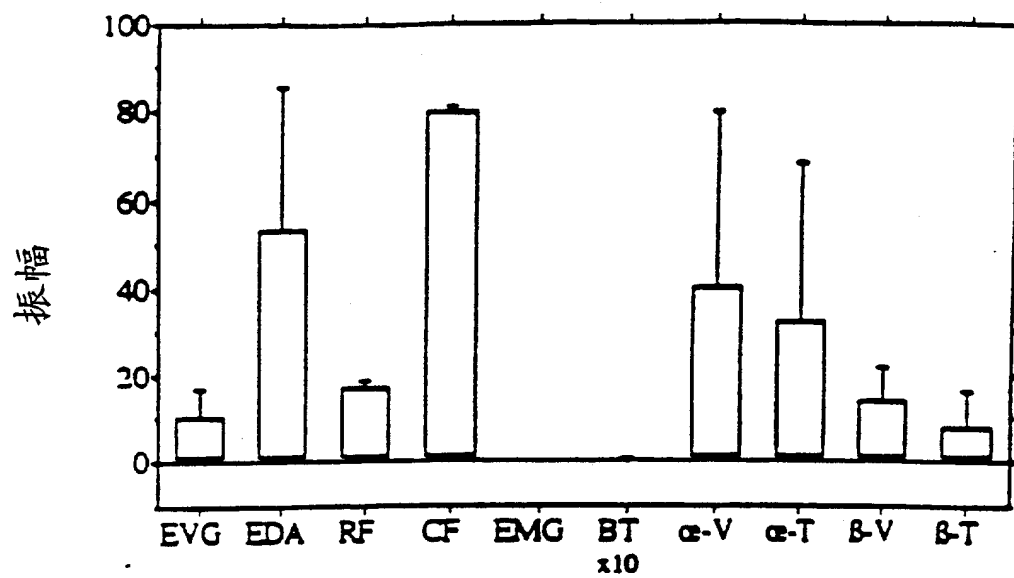


图 78

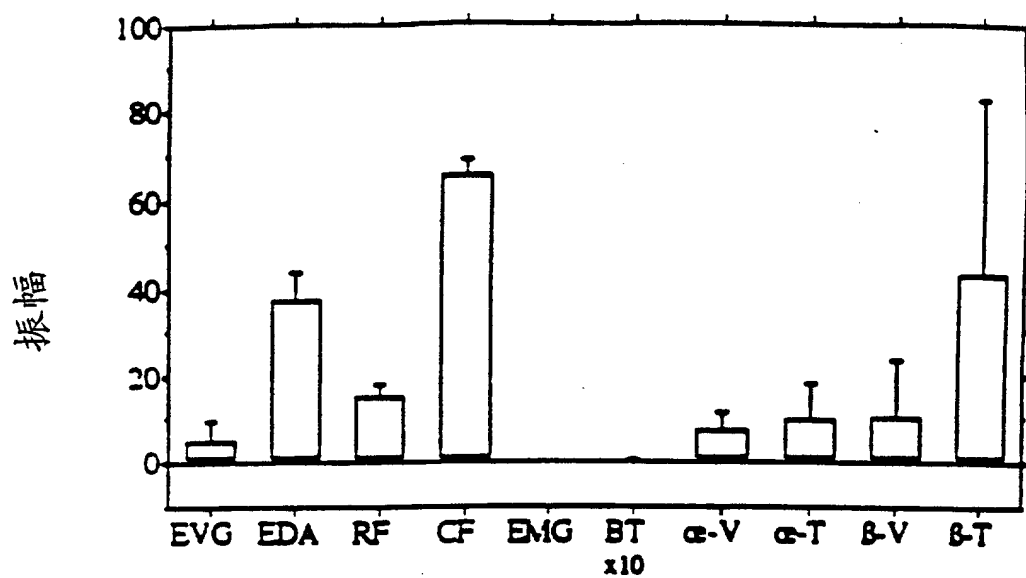


图 79

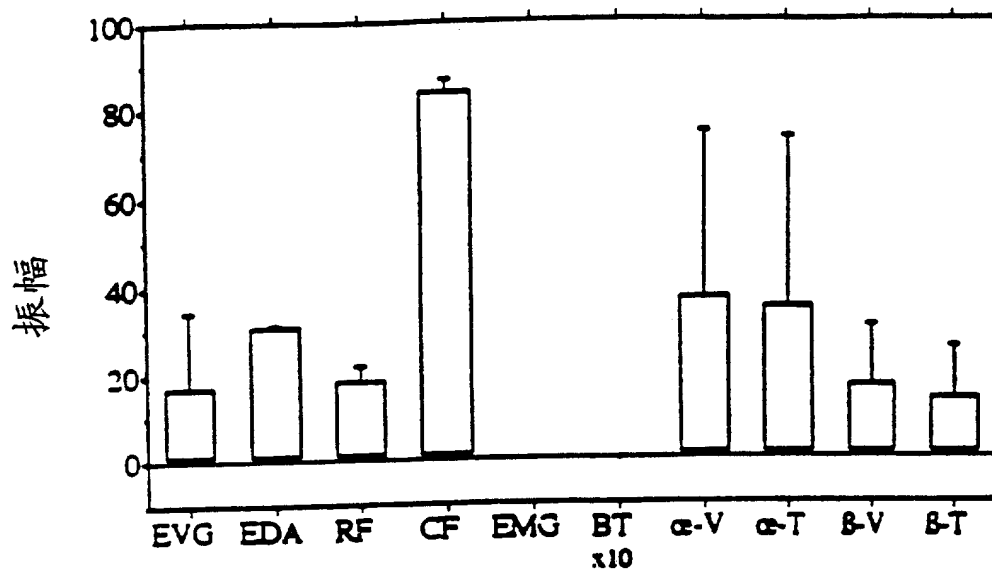


图 80

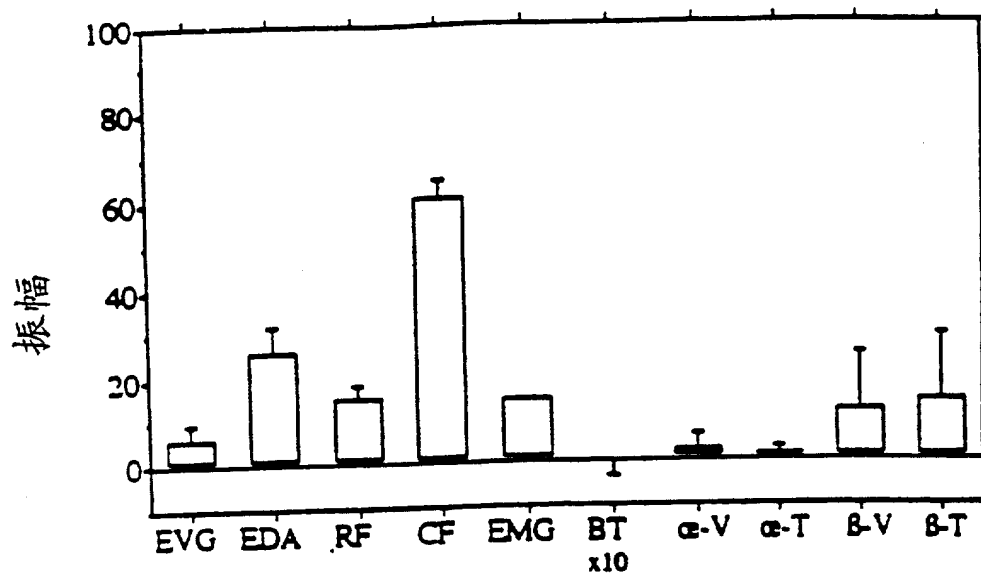


图 81

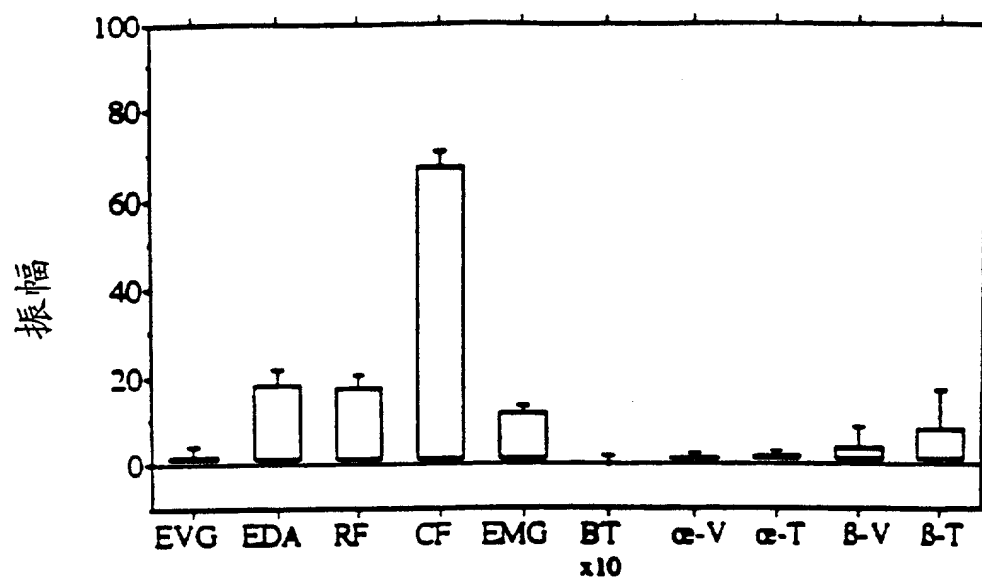


图 82

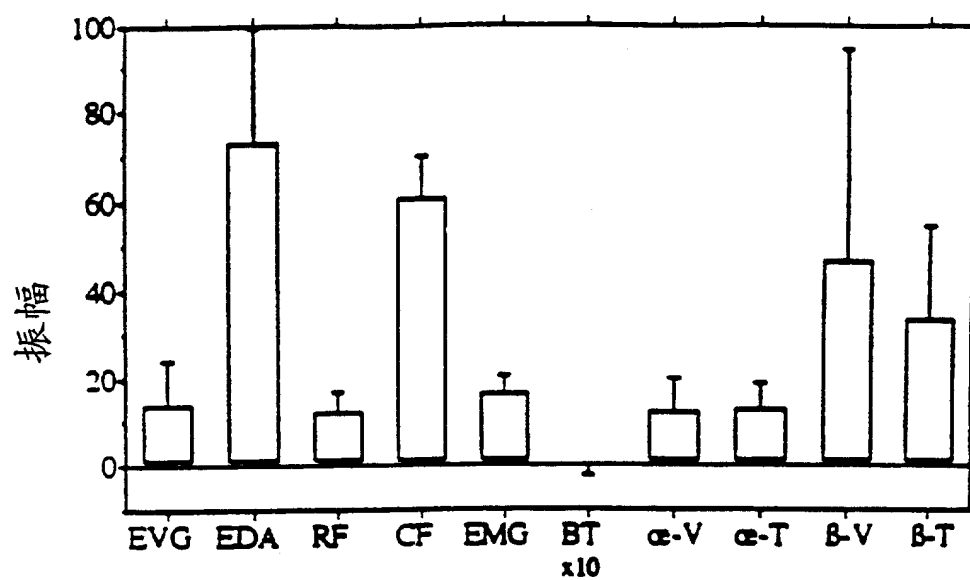


图 83

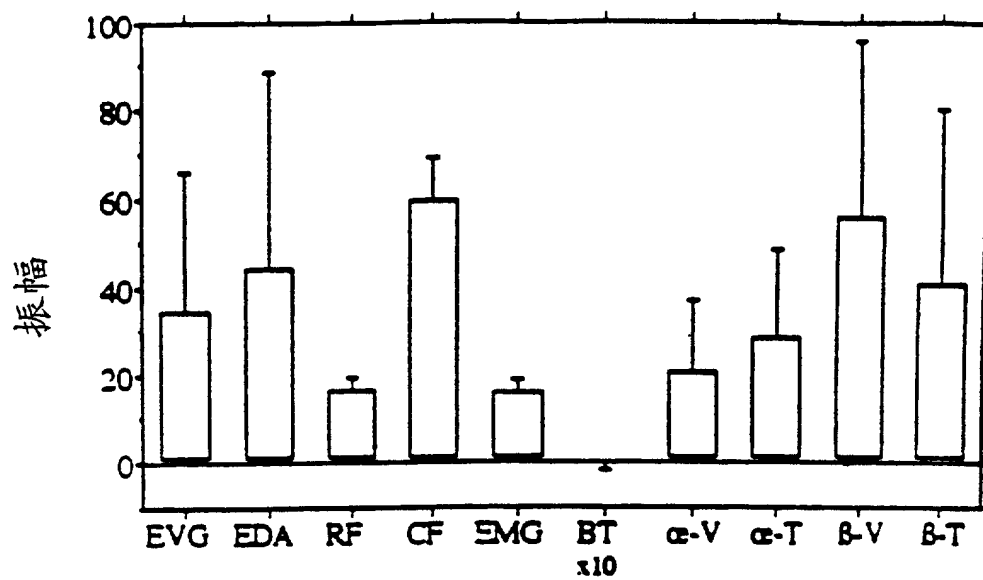


图 84

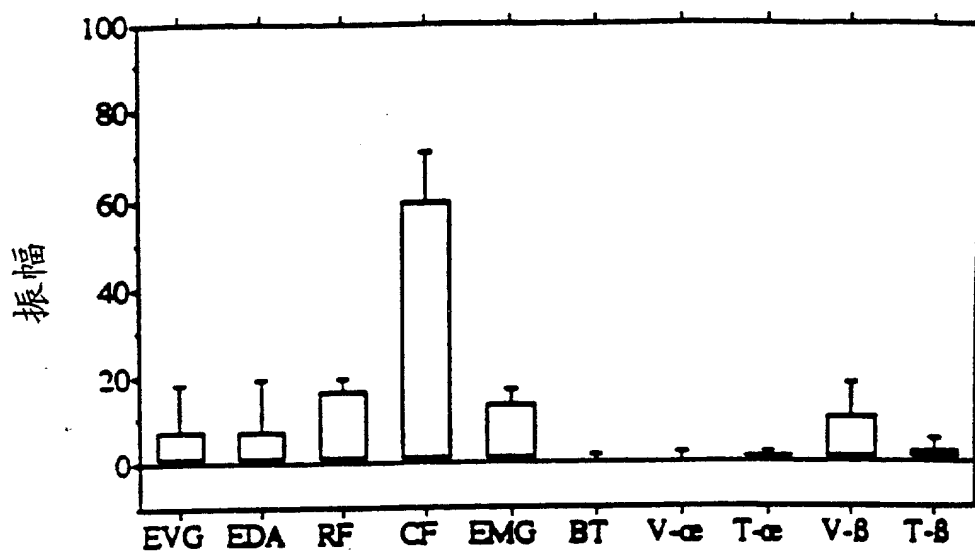


图 85

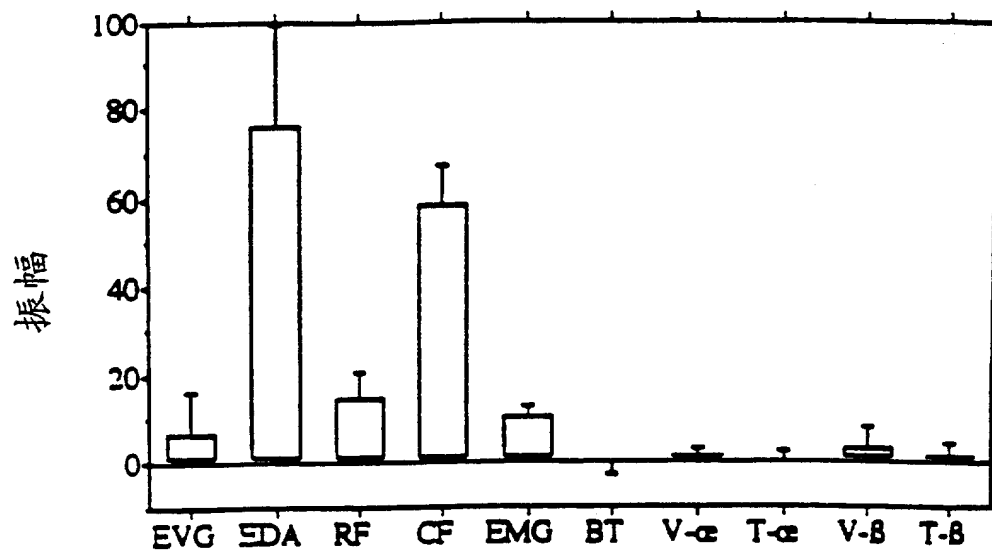


图 86

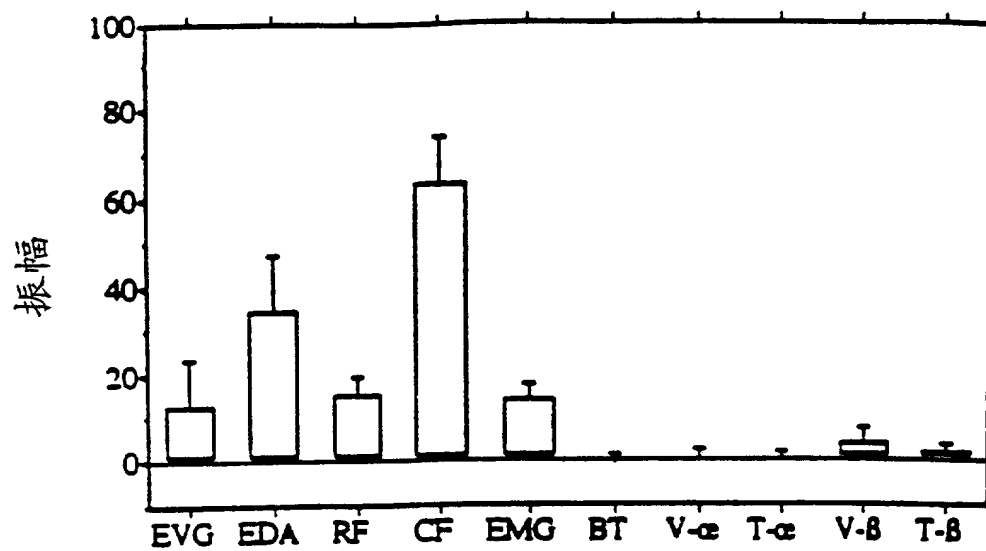


图 87

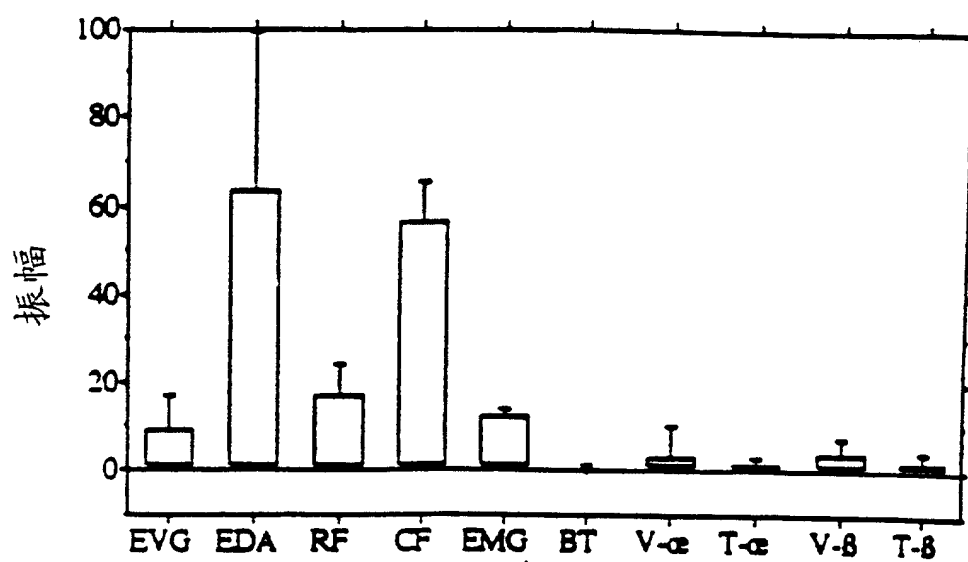


图 88

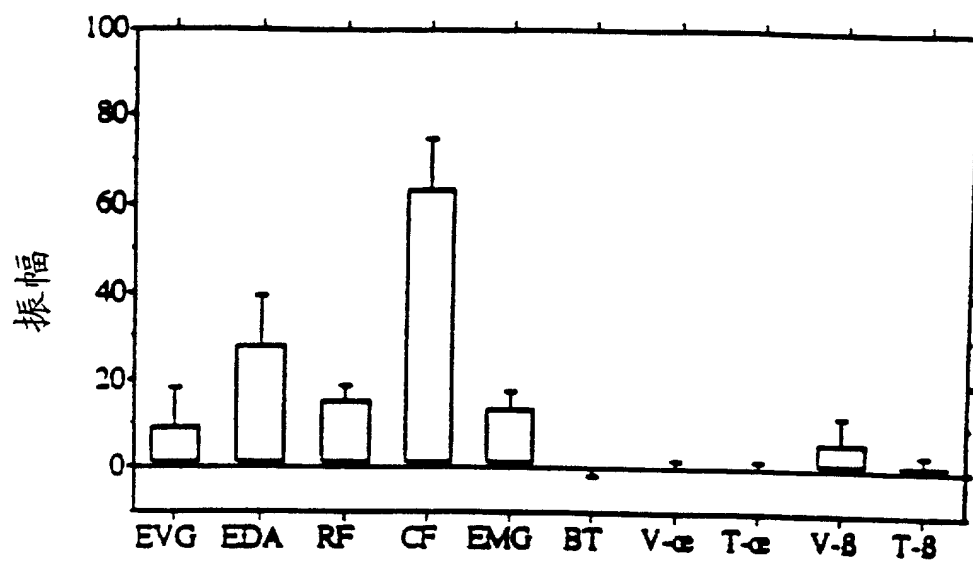


图 89

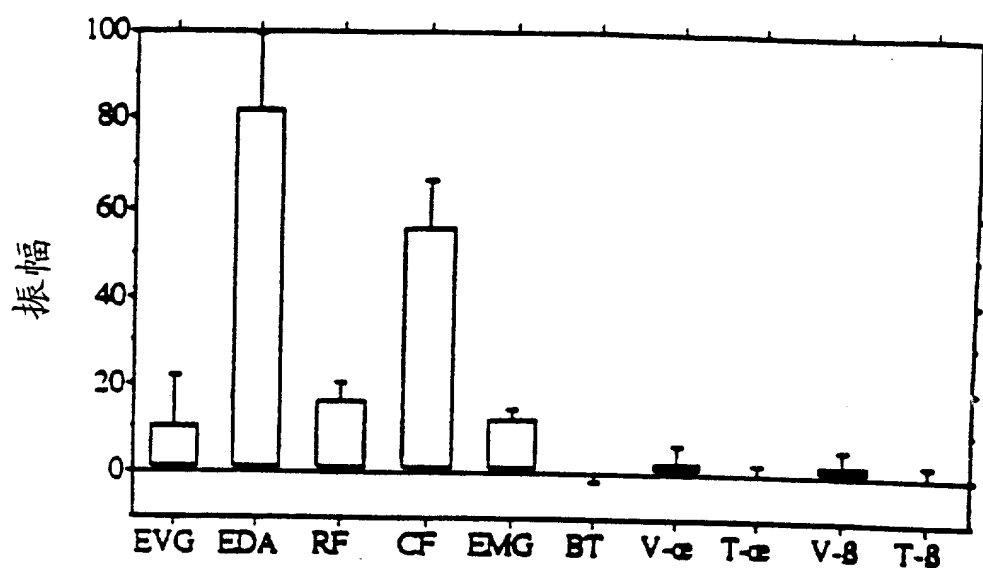


图 90

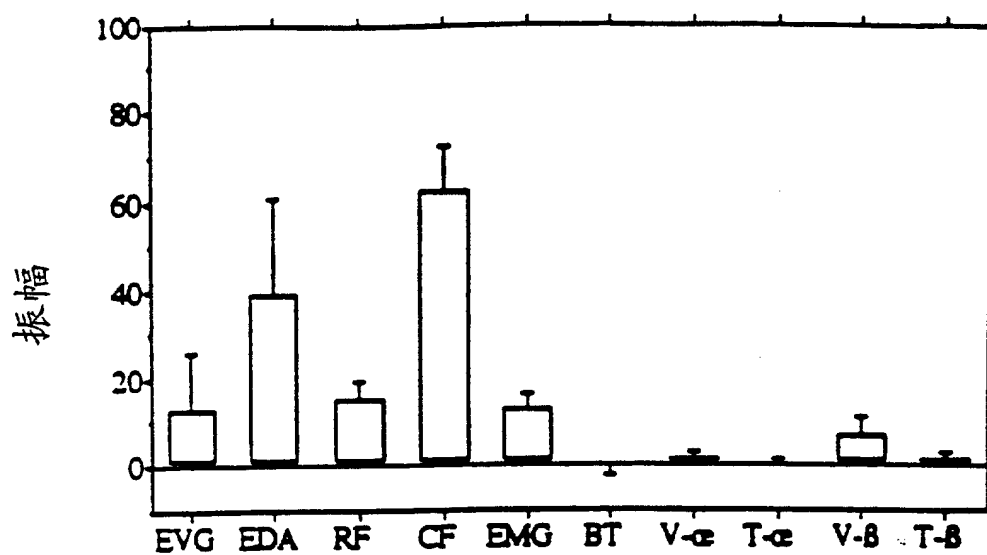


图 91

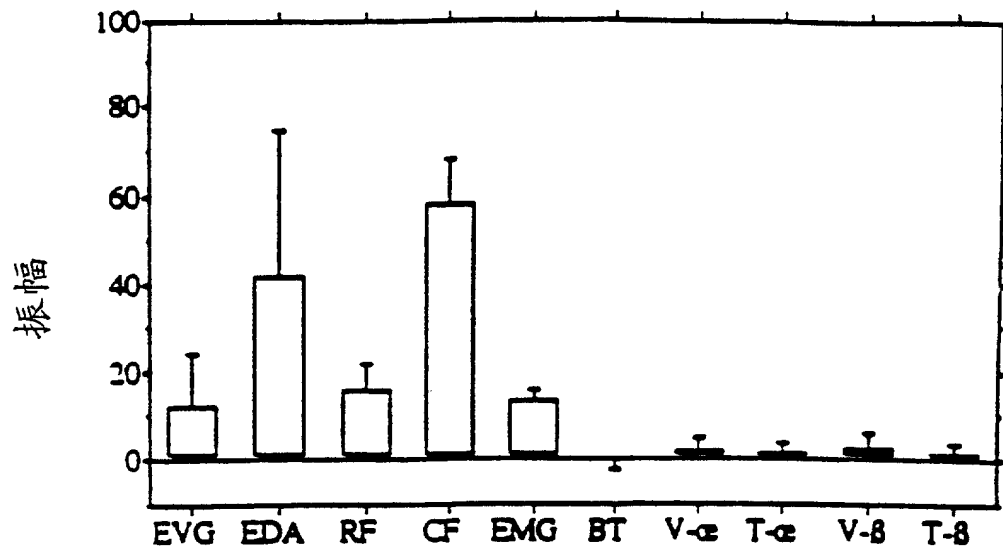


图 92

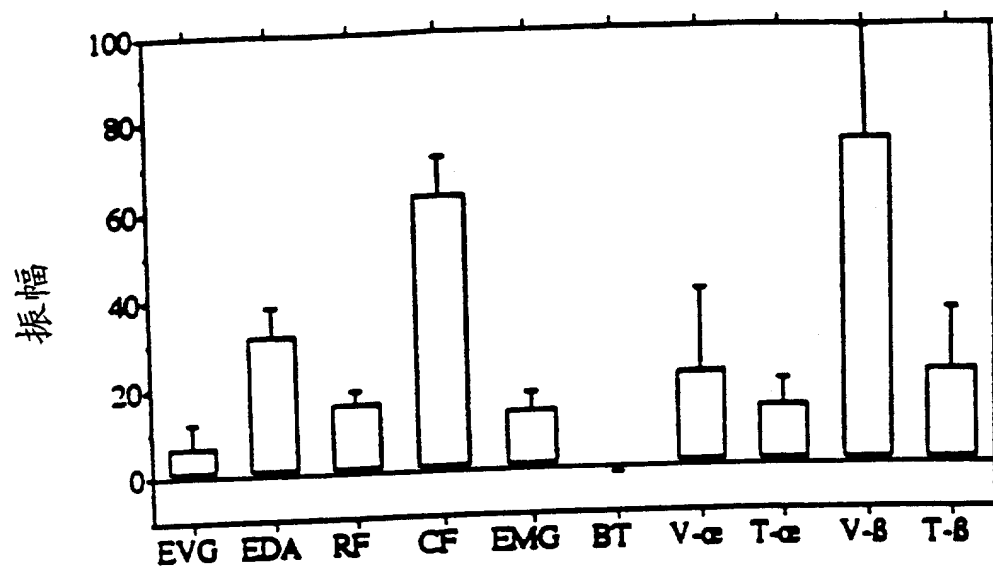


图 93

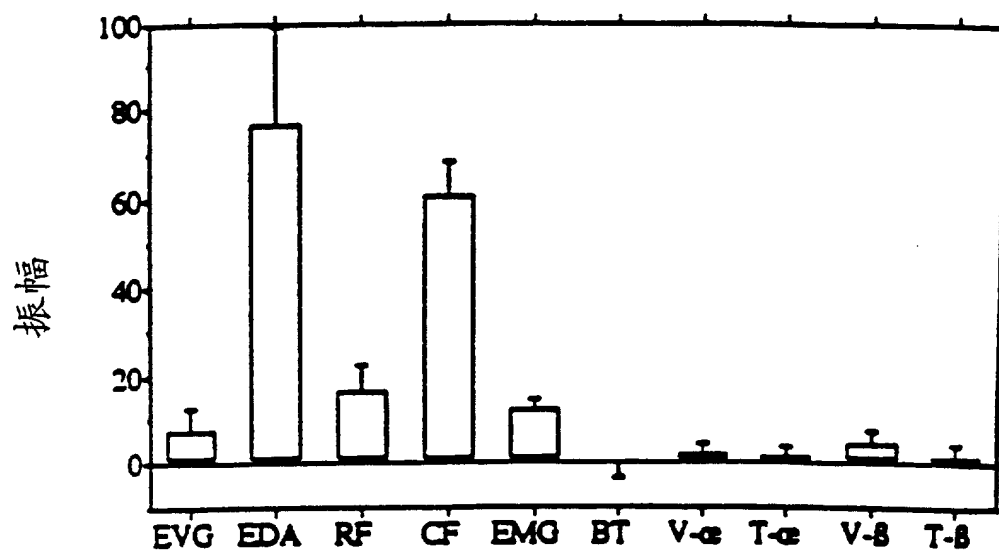


图 94

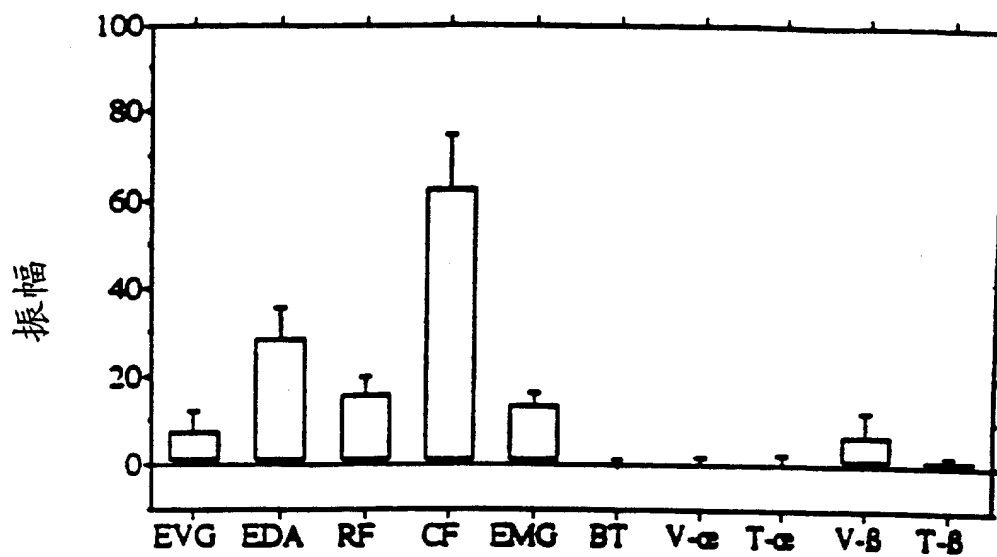


图 95

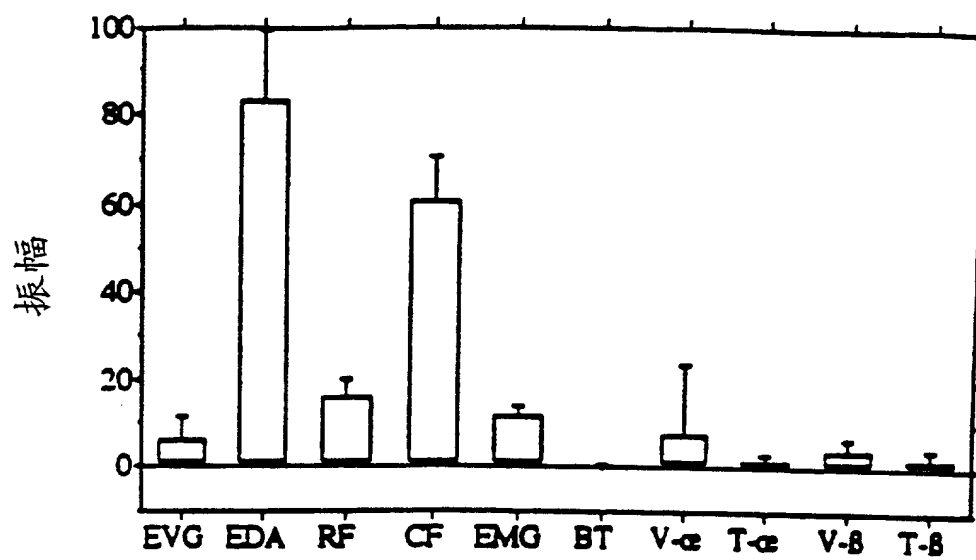


图 96