

293823

申請日期	84 年 5 月 27 日
案 號	84105386
類 別	107J 41/00, 43/00, A61K 31/56

A4
C4
公 告 本

(以上各欄由本局填註)

293823

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	對心血管系統具有活性之新穎胍基與經胺基-14 β -經基雄烷衍生物，彼之製法以及含彼之醫藥組成物
	英 文	New hydrazino and hydroxyamino-14 β -hydroxyandrostane derivatives active on the cardiovascular system, processes for their preparation and pharmaceutical compositions containing same
二、發明 創作人	姓 名	(1) 艾伯特·謝瑞 Cerri, Alberto (2) 吉斯普·畢恩奇 Bianchi, Giuseppe (3) 派希吉亞·費瑞 Ferrari, Patrizia
	國 籍	(1) 義大利 (2) 義大利 (3) 義大利
	住、居所	(1) 義大利二〇〇六〇蓋斯特·維蒙特米其七號 Via Monte S. Michele 7, 20060 Gessate MI, Italy (2) 義大利二〇一三三米蘭·畢撒艾迪葛蘭四號 Piazza Adigrat 4, 20133 Milano MI, Italy (3) 義大利二一一〇〇華瑞斯·維蓋斯帕洛圖五十七號 Via Gasparotto 57, 21100 Varese VA, Italy
	代 表 人 姓 名	(1) 亞杜·費西 Fassi, Aldo
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 西格瑪·陶製藥廠 Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.P.A.
	國 籍	(1) 義大利
	住、居所 (事務所)	(1) 義大利羅馬〇〇一四四·莎士比亞路四十七號 47, Viale Shakespeare Roma 00144, Italy
	代 表 人 姓 名	(1) 亞杜·費西 Fassi, Aldo

裝

訂

線

203823

申請日期	84 年 5 月 27 日
案 號	84105386
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 艾倫納·佛皮尼 Folpini, Elena (5) 皮爾洛·梅洛尼 Melloni, Piero
	國 籍	(4) 義大利 (5) 義大利
三、申請人	住、居所	(4) 義大利二〇一四七米蘭·維爾可斯卡九十九號 Viale Corsica 99, 20147 Milano MI, Italy (5) 義大利二〇〇九一布瑞索·維山特利一號 Via Centurelli 1, 20091 Bresso MI, Italy
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
德國 1994 年 6 月 13 日 P 44 20 501.5 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

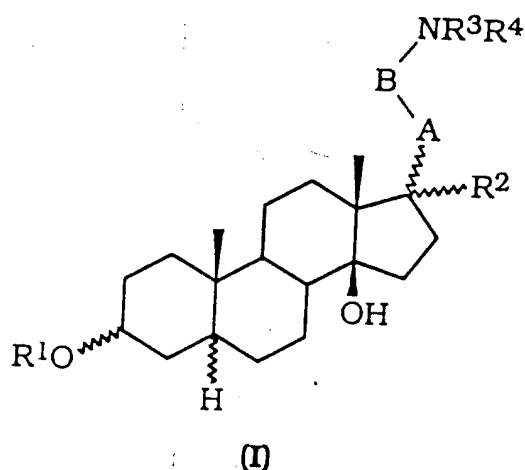
本發明係有關於新穎之 17-經取代胍基-，17-經取代胍烷基-，17-經取代胍甲基烯基-，17-經胺基-，17-經取代經胺基-，17-經胺烷基-，17-經取代經胺烷基-，17-經胺甲基烯基-與17-經取代經胺甲基烯基-14 β -經基雄烷衍生物，其對心血管系統具有活性，並有關於上述化合物之製法與含這些化合物之用於治療心血管失調病症（如，心臟衰竭與高血壓）之醫藥組成物。

已知的 17 β -胍亞胺甲基-5 β -雄烷-3 β ，14 β -二醇與 17-胍亞胺基-5 β -雄烷-3 β ，14 β -二醇業經報導為 Na⁺，K⁺-ATP 酶之弱抑制劑以及弱的增強收縮劑（Gelbart A. 與 Thomas R. J. Med. Chem. 1978, 21, 284; Schönfeld W. 與 Repke K., Quant. Struct.-Act. Relat., 1988, 7, 160）。亦有報導下述化合物可抑制 Na⁺，K⁺-ATP 酶：17-經亞胺甲基-5 β ，14 β -雄烷衍生物（DE 4 227 605；申請日為 1992 年 8 月 20 日），亞胍基 5 β ，14 β -雄烷衍生物（DE 4 227 626；申請日為 1992 年 8 月 20 日），17-亞胺甲基烯基-與 17 β -亞胺烷基-14 β -經基-5 β -雄烷衍生物（DE 4 344 236；申請日 1993 年 12 月 23 日）。此外下述化合物亦為已知：N-未經取代 17 β -胺烷基-14 β -經基-5 β -雄烷衍生物（例如 Templeton J. F. 等人 J. Med. Chem., 1993, 36, 42; Templeton J. F. 等人 J. Chem. Soc.

五、發明說明 (2)

Perkin Trans., 1992, 2503; Beard N.A. 等人., Br. J. Pharmacol., 1975, 54, 65; Boutagy J. 與 Thomas R., Aust. J. Pharm. Sci., 1973, [Ns] 2, 9; US 5, 144, 017-A (公開日 01/09/92)), 以及 N-未經取代 17 β -胺基-14 β -羥基-5 β -雄烷衍生物 (例如, Schönfeld W. 等人, Biochem. Pharmacol., 1986, 35, 3221; DD 235, 649-A1 (公開日 14/05/86))。

本發明化合物具有通式 (I) :



其中

~~~~~ 符號表  $\alpha$  或  $\beta$  組態 ;

A 示  $(CH_2)_m$ ,  $-(CH=CH)_n-$  或  $-(CH=CCCH_3)_n-$  ;

m 示 0 至 4 之整數 ;

n 示 0 至 2 之整數 ;

B 示一鍵結或  $CHR^5$ , 惟當 B 示鍵結時,  $n = 0$ , 且當  $R^2$  為羥基時,  $m \neq 0$  ;

$R^5$  示氫或甲基 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明 ( 3 )

$R^1$  示氫，未經取代或經  $NR^6R^7$  取代之  $C_2-C_4$  烷基， $NHC(=NH)NH_2$  或未經取代或經  $NR^6R^7$  取代之  $C_2-C_4$  烷氧基；

$R^6$  與  $R^7$  相同或互異各示氫  $C_1-C_4$  烷基或是  $R^6$  與  $R^7$  及氮原子合併形成五員或六員雜環，且該雜環可任意再含有一個或多個選自氧或氮之雜原子；

$R^2$  示氫或羥基；

$R^3$  示氫或甲基；

$R^4$  示  $NHC(=NR^8)NR^9N^{10}$  或  $OR^1$ ；

$R^8$  示氫，甲基， $C_2-C_4$  烷基，或苯基，其中該  $C_2-C_4$  烷基為未經取代或經  $NR^6R^7$  取代，其中  $R^6$  與  $R^7$  如上定義；

$R^9$  與  $R^{10}$  相同或互異地各示氫，甲基， $C_2-C_4$  烷基（其為未經取代或經  $NR^6R^7$  取代，其中  $R^6$  與  $R^7$  如上定義）；

$R^8$ ， $R^9$ ， $R^{10}$  中任二者若可能的話與其所接雜原子合併形成五員或六員或七員雜單環。

當式 ( I ) 化合物可行互變異構化時，該式包括所有互變異構物；本發明涵括所有在其範圍內可能的立體異構物，即 Z 與 E 異構物，光學異構物與其混合物，以及式 ( I ) 化合物之代謝產物與代謝先驅物。

醫藥上可接受塩類亦包含在本發明範圍內。醫藥上可接受塩類指保有原本化合物生物活性之塩類，且係衍生自下述已知醫藥上可接受酸類，例如，氫氯酸，氫溴酸，硫

#### 五、發明說明 ( 4 )

酸，磷酸，反丁烯二酸，丁二酸，草酸，蘋果酸，酒石酸，順丁烯二酸，檸檬酸，甲磺酸或苯甲酸，以及其他此技藝慣用者。

本發明化合物亦包括媒合物（例如，水合物）。

本發明亦涵括 N - 氧化物，其氮原子未經氫取代。

烷基係為分支或直鏈基團或環狀基團。

C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> 烷基較好為乙基，正丙基，異丙基，正丁基或第三丁基。

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基較好為甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基或第三丁基。

R<sup>1</sup> 較好為氫，甲基，2 - 胺乙基，3 - 胺丙基，4 - 胺丁基，2 - 甲胺乙基，3 - 二甲胺丙基，4 - 二甲胺丁基，2 - 二乙胺乙基，3 - 二乙胺丙基，4 - 二乙胺丁基，2 - (1 - 吡咯啉基) 乙基，3 - (1 - 吡咯啉基) 丙基，4 - (1 - 吡咯啉基) 丁基，2 - 胍乙基 - 3 - 胍丙基，4 - 胍丁基，2 - (2 - 二甲胺乙氧基) 乙基，2 - [2 - (1 - 吡咯啉基) 乙氧基] 乙基。

N R<sup>8</sup> 較好為亞胺基，甲亞胺基，乙亞胺基，異丙亞胺基，苯亞胺基。

N R<sup>9</sup> R<sup>10</sup> 較好為胺基，甲胺基，二甲胺基，二乙胺基，異丙胺基，吡咯啉基，六氫吡啶基，嗎啉基，六氫吡啶 - 1 - 基，4 - 甲基六氫吡啶 - 1 - 基，4 - (2 - 二甲胺乙基) 六氫吡啶 - 1 - 基，2 - 二甲胺乙胺基，2 - 二乙胺乙胺基，(2 - 二甲胺乙基) 甲胺基，(2 - 二乙

## 五、發明說明 ( 5 )

胺乙基) 甲胺基, 3 - 二甲胺丙胺基, ( 3 - 二甲胺丙基 ) 甲胺基, 2 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 乙胺基, 3 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 丙胺基, ( 2 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 乙基 ) 甲胺基, ( 3 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 丙基 ) 甲胺基, 。

R<sup>8</sup>與R<sup>9</sup>與其所接雜原子合併較好為2 - 咪唑啉 - 2 - 基, 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基, 2 - 咪唑啉基, 2 - ( 1 - 甲基 ) 咪唑啉基, 1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啉基, 1 - 甲基 - 1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啉基。

本發明特定化合物之較佳例子有：

1 7  $\beta$  - ( 2 - 脒基 ) 胍基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,

1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 胍基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - 脛胺基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,

1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 胺丁氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3

# 五、發明說明 ( 6 )

$\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3

$\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 基 ) 胺  
基 ] - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 基 ) 胺  
基 ] - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 4 - 二 甲 胺 乙 氧 基 ) 胺  
基 ] - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 脒 基 ) 胍 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( N - 甲 脒 基 ) ] 胍 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄  
烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( N , N - 二 甲 脒 基 ) ] 胍 甲 基 - 5  
 $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 咪 唑 啉 - 2 - 基 ) 胍 甲 基 - 5  
 $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 甲 基 - 2 - 咪 唑 啉 - 2 - 基 )  
胍 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 , - 四 氫 - 2 - 嘧  
啉 基 ) ] 胍 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 2 - [ N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 基 ) 脒 基 ] }  
胍 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( N - 苯 脒 基 ) ] 胍 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正  
補充 本85年8月6日

# 五、發明說明 ( 7 )

烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - 羥 胺 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - 甲 氧 胺 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 胺 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 基 ) 胺 基 ] 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 基 ) 胺 基 ] 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 基 ) 胺 基 ] 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 胍 基 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

長

訂

## 五、發明說明(8)

修正  
補充 85年8月6日

3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -

3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 胍基丁氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -

3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 脒基 ) 胍基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) 胍基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - [ 2 - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) 胍基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四 氫 - 2 - 嘧啶基 ) 胍基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - 脛 胺 甲 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 胺 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正

補充

本(8)年8月6日

## 五、發明說明(9)

20 - (4 - 二甲胺丁氧胺基) - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$   
 , 14 $\beta$  - 二醇

20 - [N - 甲基 - N - (2 - 二甲胺乙氧基) 胺基  
 ] - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

20 - [N - 甲基 - N - (3 - 二甲胺丙氧基) 胺基  
 ] - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

20 - [N - 甲基 - N - (4 - 二甲胺丁氧基) 胺基  
 ] - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

20 - (2 - 胍基乙氧胺基) 甲基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$   
 , 14 $\beta$  - 二醇

20 - (3 - 胍基丙氧胺基) 甲基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$   
 , 14 $\beta$  - 二醇

20 - (4 - 胍基丁氧胺基) 甲基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$   
 , 14 $\beta$  - 二醇

21 - (2 - 脒基) 胍基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$   
 $\beta$  - 二醇

21 - [2 - (2 - 咪唑啉 - 2 - 基) 胍基 - 5 $\beta$  -  
 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

21 - [2 - (1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基) 胍  
 基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

21 - [2 - (1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基  
 ) ] 胍基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

21 - 脛胺甲基 - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二醇

21 - (2 - 胺乙氧胺基) - 5 $\beta$  - 娠烷 - 3 $\beta$  ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 10)

1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$ , 1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$ , 1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$ , 1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - [ N - 甲 基 - N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 基 ) 胺 基 ] - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - [ N - 甲 基 - N - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 基 ) 胺 基 ] - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - [ N - 甲 基 - N - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 基 ) 胺 基 ] - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 2 - 胍 基 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 3 - 胍 基 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇2 1 - ( 4 - 胍 基 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 脒 基 ) 脒 丙 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 11)

3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 2 - 咪 啉 啞 - 2 - 基 ) ] 肼  
丙 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 - 甲 基 - 2 - 咪 啉 啞 - 2  
- 基 ) ] 肼 丙 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四 氫 - 2  
- 嘧 啉 基 ) ] 肼 丙 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二  
醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 羥 胺 丙 基 ) - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺 乙 氧 胺 基 ) 丙 基 ] - 5  $\beta$  -  
雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) 丙 基 ] - 5  $\beta$  -  
雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) 丙 基 ] - 5  $\beta$  -  
雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) 丙 基 ] - 5  
 $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) 丙 基 ] - 5  
 $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) 丙 基 ] - 5  
 $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲 基 - N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧  
基 ) 胺 基 ] 丙 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 12 )

1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲基 - N - ( 3 - 二甲胺丙氧基 ) 胺基 ] 丙基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲基 - N - ( 4 - 二甲胺丁氧基 ) 胺基 ] 丙基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胍基乙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胍基丁氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - ( 2 - 脒基 ) 胍基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) 胍基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - [ 2 - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 胍基 - 1 - 丙烯基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) 胍基 - 1 - 丙烯基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 羥胺 - 1 - 丙烯基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 1 -

# 五、發明說明 ( 13 )

丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) - 1 -

丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) - 1 -

丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) -

1 - 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) -

1 - 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) -

1 - 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲 基 - N - ( 2 - 二  
甲 胺 乙 氧 基 ) 胺 基 ] - 1 - 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲 基 - N - ( 3 - 二  
甲 胺 丙 氧 基 ) 胺 基 ] - 1 - 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲 基 - N - ( 4 - 二  
甲 胺 丁 氧 基 ) 胺 基 ] - 1 - 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 脒 基 乙 氧 胺 基 ) - 1  
- 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 脒 基 丙 氧 胺 基 ) - 1  
- 丙 烯 基 } - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 14 )

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 脞基 ) ] 脞基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 脞基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 脞基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) ] 脞基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 羥胺基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ) 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胺丁氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 15 )

## 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 二甲胺丁氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲基 - N - ( 2 - 二甲胺乙氧基 ) 胺基 ] - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲基 - N - ( 3 - 二甲胺丙氧基 ) 胺基 ] - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ N - 甲基 - N - ( 4 - 二甲胺丁氧基 ) 胺基 ] - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胍基乙氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - { 5 - ( 2 - 脛基 ) } 脛基 - 1 , 3 - 戊二烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E , E ) - ( E , E ) - 1 7  $\beta$  - { 5 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 脛基 - 1 , 3 - 戊二烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - { 5 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) ] 胍基 - 1 , 3 - 戊二烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - ( 5 - 羥胺基 - 1 , 3 - 戊二烯基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 胍基乙氧胺基 ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

以及上述化合物對應之 3  $\beta$  - ( 2 - 胺乙基 ) , 3  $\beta$  - ( 2 - 甲胺乙基 ) , 3  $\beta$  - ( 2 - 乙胺乙基 ) , 3  $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 吡咯啶基 ) 乙基 ] , 3  $\beta$  - ( 3 - 胺丙基 ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 17 )

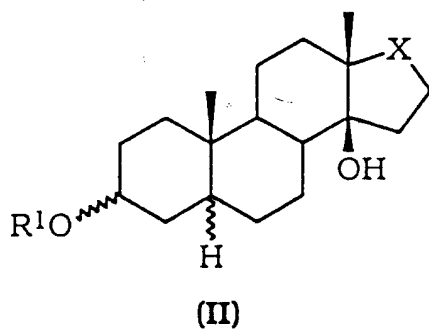
3  $\beta$  - ( 3 - 二甲胺丙基 ) , 3  $\beta$  - ( 3 - 二乙胺丙基 ) , 3  $\beta$  - [ 3 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 丙基 ] , 3  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 二甲胺乙氧基 ) 乙基 ] , 3  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧基 ) 丙基 ] , 3  $\beta$  - { 2 - [ 2 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 乙氧基 ] 乙基 } , 3  $\beta$  - { 2 - [ 2 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 乙氧基 ] 丙基 } 醚 ;

以及上述 3  $\beta$  - 化合物之對應 3  $\alpha$  - 化合物 ;

以及上述所有化合物之對應 17  $\alpha$  - 羥基化合物 ;

以及上述所有 5  $\beta$  - 雄烷衍生物之對應 5  $\alpha$  - 雄烷衍生物。

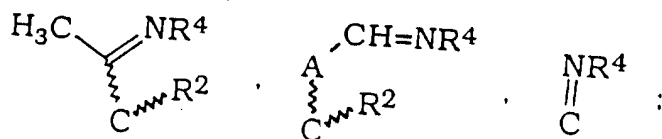
本發明亦提出式 ( I ) 化合物之製備方法 , 其包含式 ( I I ) 化合物之還原反應 :



其中

R<sup>1</sup> 與  符號如上定義 ,

X 示



## 五、發明說明 ( 18 )

其中 A ,  $R^2$  與  $R^4$  如上定義 ,  
而得出式 ( I ) 化合物。

式 ( I I ) 化合物可以自由鹼形態使用 , 或是呈與酸結合之塩形態 , 酸之例有氫氯酸 , 氫溴酸 , 氫碘酸 , 草酸 , 酒石酸或硫酸。

還原反應可於觸媒存在時以氫來進行 , 觸媒的例子有  $Pd/C$  , 二氧化鉑或 Raney Ni ; 此催化性還原反應亦可於氫移轉條件下進行 , 例如 , 於上述觸媒之一存在下使用甲酸銨或次磷酸鈉。此還原反應亦可以金屬氫化物 ( 例如 , 硼氫化鈉 , 氰硼氫化鈉 , 硼烷 ) 來進行。

還原反應可於溶劑中進行 , 例如 , 乙醇 , 甲醇 , 乙腈 , 二噁烷 , 四氫呋喃 , 水或其混合物 , 反應溫度則介於  $0^{\circ}C$  與上述溶劑或其混合物之沸點間。可於反應混合物中添加額外酸類與鹼類以維持所需 pH 值 , 例如 , 添加如氫氯酸 , 氫溴酸 , 硫酸 , 乙酸 , 磷酸之酸類與氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼類。

式 ( I ) 化合物可用 , 如 , 下述方法轉化成其他式 ( I ) 化合物。

式 ( I ) 化合物其  $R^3$  為甲基及 / 或  $R^6$  與  $R^7$  為甲基或乙基者可自對應式 ( I ) 化合物其  $R^3$  ,  $R^6$  與  $R^7$  為氫者藉由甲基鹵、乙基鹵、硫酸二甲酯或硫酸二乙酯於鹼 ( 如 , 氫氧化鈉或碳酸鉀 ) 存在下烷化或是藉由甲醛或乙醛與甲酸或氰硼氫化鈉進行還原性烷化而製得。

所有前述轉化均為有機化學中所述已確立步驟之例子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

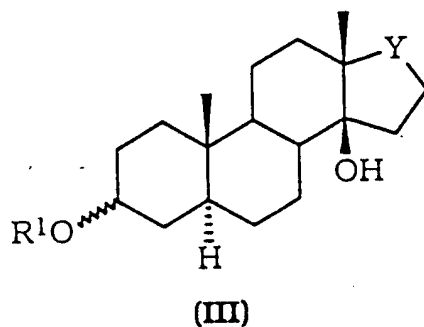
## 五、發明說明 ( 19 )

( 參考例如 : J. March "Advanced Organic Chemistry" , J. Wiley & Sons, 1985; D. Barton and W. D. Ollis "Comprehensive Organic Chemistry" , Pergamon Press , 1979 ) , 且為熟習此技藝人士所公知。

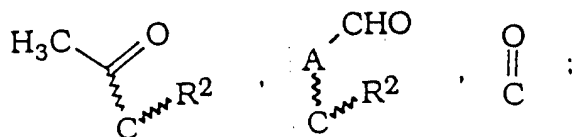
在上述各轉化中,  $R^4$  中任意存在之基團若需要的話可用已知方法予以保護, 然後用已知方法將保護基去除而得到式 ( I ) 化合物。

式 ( I I ) 化合物中 5 位置上之氫若為  $\beta$  - 組態可依下列德國專利申請案所述相同或相似化合物之製法而製得 : DE 4 2 2 7 6 0 5 ( 申請日 : 2 0 . 0 8 . 9 2 ) ; DE 4 2 2 7 6 2 6 ( 申請日 2 0 . 0 8 . 9 2 ) ; DE 4 3 4 4 2 3 6 ( 申請日 2 3 . 1 2 . 9 3 ) 。

式 ( I I ) 化合物其 5 位置之氫原子若為  $\alpha$  組態可由式 ( I I I ) 化合物



其中



Y 示

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 20 )

其中 A , R<sup>1</sup> , R<sup>2</sup> 與  符號如上定義，  
與通式 R<sup>4</sup>NH<sub>2</sub> 化合物所縮合反應而製得。

此縮合反應係根據下列德國專利申請案類似化合物所述方法而進行：DE 4 2 2 7 6 0 5 (申請日 20 . 0 8 . 9 2 ) ; DE 4 2 2 7 6 2 6 (申請日 20 . 0 8 . 9 2 ) ; DE 4 3 4 4 2 3 6 (申請日 23 . 1 2 . 9 3 ) 。

式 ( I I I ) 化合物中，3 $\beta$  - 14 $\beta$  - 二羥基 - 5 $\alpha$  - 雄烷 - 17 - 酮與 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二羥基 - 5 $\alpha$  - 娠烷 - 20 - 酮為已知化合物 ( Chamber V.E.M. 等人 , J.Chem.Soc. Perkin Trans. I. 1975, 1, 55; Templeton J.F. 等人 , Steroids , 1993 , 58 , 518 ) 。 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二羥基 - 5 $\alpha$  - 雄烷 - 17 $\beta$  - 甲醛則自市售尤拉配質 ( uzarigenin ) 依 Boutagy 所述將毛地黃配質 ( digitoxigenin ) 轉化成 3 $\beta$  , 14 $\beta$  - 二羥基 - 5 $\alpha$  - 雄烷 - 17 $\beta$  - 甲醛之方法類似地製成 ( Boutagy, J.S. and Thomas R.E., Aust.J.Chem., 1971 , 24 , 2723 ) 。 其他式 ( I I I ) 化合物則依下列德國專利申請案所載同類 5 $\beta$  - 衍生物之製法而製成：

DE 4 2 2 7 6 0 5 (申請日 20 . 0 8 . 9 2 ) ;  
DE 4 2 2 7 6 2 6 (申請日 20 . 0 8 . 9 2 ) ;  
DE 4 3 4 4 2 3 6 (申請日 23 . 1 2 . 9 3 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 21 )

在上述各轉化中，任意存在之基團若需要的話可用已知方法予以保護，然後用已知方法將保護基去除而得到式 ( I I I ) 化合物。

本發明式 ( I ) 化合物及其醫藥上可接受塩類為治療心血管失調病症 ( 如，心臟衰竭與高血壓 ) 之有用藥劑。

本發明式 ( I ) 化合物及其醫藥上可接受塩類較已知增強收縮劑，如烏本苷 ( ouabain )，毛地黃毒素與 DE 4 2 2 7 6 0 5 與 DE 4 2 2 7 6 2 6 所述化合物，具有較佳之治療指數。

該式 ( I ) 化合物對  $\text{Na}^+$ ， $\text{K}^+$ -ATP 酶之受器位置具有良好之親和性。

為測試對  $\text{Na}^+$ ， $\text{K}^+$ -ATP 酶受器位置之親和性以及抑制該酶活性之作用，應用下述測試：

- a ) 自  $\text{Na}^+$ ， $\text{K}^+$ -ATP 酶受器 ( 以 Jorghensen 與 Erdmann 所述方法純化 ) 置換特定  $^3\text{H}$ -烏本苷結合 ( Jorghensen P., BBA, 1974, 356, 36 以及 Erdmann E. 等人, Arzneim. Forsh., 1984, 34, 1314;
- b ) 對純化  $\text{Na}^+$ ， $\text{K}^+$ -ATP 酶活性之抑制係於測試化合物存在或不存在時測量  $^{32}\text{P}$ -ATP 之水解 % ( Doucet A. 等人, Am. J. Physiol., 1986, 251, F851)。

以尾部袖口手術法 ( tail cuff method ) 於年輕前高血壓雄鼠 ( M H S 或 S H R 種 )，即在高血壓發展前 ( 年齡為 4 週 ) 進行測試而測量收縮壓 ( S B P ) 與心跳速率 ( H R )，記錄 S B P 之基線值。每組中有 7 隻鼠，且將

## 五、發明說明 ( 22 )

其再分爲對照組與受試組。將化合物懸浮於 Methocel 0.5% (w/v) 中，每天口服給予受試組達至少 5 個禮拜。對照組則僅投予 Methocel。

於治療後 6 與 24 小時測量 SBP 與 HR。在治療 5 週後，即當對照組之高血壓已發展完全 (9 週齡)，進行至少一週之淘汰篩選 (washout) 以確認治療係維持了較低之血壓或是重建基線值。

此步驟檢測降血壓活性之有效性業已由  $\beta$  隔斷劑測過，此類試劑當急切地投予高血壓的鼠 (SHR) 時並未有任何降血壓功效，但若自斷奶起便投予 5 週可有效預防高血壓之發展 (Takeda. K. 等人, Japan. J. Pharmacol., 1979, 29, 171; Takeda K 等人. Japan. J. Pharmacol., 1982, 32, 283; Richer C. 等人, Eur. J. Pharmacol., 1978, 47, 393)。

此二測試中某些化合物之親和性與抑制活性如下表所示：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 23 )

| 結合 ( - log IC <sub>50</sub> ) |     | 抑制活性                       |
|-------------------------------|-----|----------------------------|
| <sup>3</sup> H - 烏木苷置換        |     | ( - log IC <sub>50</sub> ) |
| 化合物 . I - a a                 | 6.9 | 5.7                        |
| 化合物 . I - a b                 | 6.6 | 5.5                        |
| 化合物 . I - a c                 | 6.0 | 5.0                        |
| 化合物 . I - a d                 | 6.5 | 5.4                        |
| 化合物 . I - a e                 | 5.4 | 4.5                        |
| 化合物 . I - a f                 | 5.0 | 4.2                        |
| 化合物 . I - a g                 | 6.5 | 5.2                        |
| 化合物 . I - a h                 | 5.0 | 4.1                        |
| 化合物 . I - a i                 | 5.1 | 4.1                        |
| 化合物 . I - a j                 | 7.2 | 6.0                        |
| 化合物 . I - a k                 | 6.9 | 5.6                        |
| 化合物 . I - a l                 | 6.2 | 4.8                        |
| 化合物 . I - a m                 | 6.1 | 4.3                        |
| 化合物 . I - a n                 | 5.8 | 4.2                        |
| 化合物 . I - a o                 | 5.9 | 4.1                        |
| 化合物 . I - a p                 | 5.0 | 4.0                        |
| 化合物 . I - a q                 | 6.0 | 4.4                        |
| 化合物 . I - a r                 | 5.7 | 4.2                        |
| 化合物 . I - a s                 | 6.0 | 4.5                        |
| 化合物 . I - a t                 | 6.7 | 5.0                        |
| 化合物 . I - a u                 | 5.9 | 4.4                        |
| 化合物 . I - a v                 | 5.7 | 4.2                        |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 24 )

|               | 結合 ( - log IC <sub>50</sub> ) | 抑制活性                       |
|---------------|-------------------------------|----------------------------|
|               | <sup>3</sup> H - 烏木苷置換        | ( - log IC <sub>50</sub> ) |
| 化合物 . I - a x | 5.7                           | 4.4                        |
| 化合物 . I - a y | 5.8                           | 4.4                        |
| 化合物 . I - b a | 5.2                           | 4.0                        |
| 化合物 . I - b b | 6.3                           | 4.5                        |
| 化合物 . I - b c | 6.1                           | 4.4                        |
| 化合物 . I - b d | 6.2                           | 4.5                        |
| 化合物 . I - b e | 6.0                           | 4.3                        |

某些新穎化合物對高血壓發展之預防活性如下表所示

:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 25 )

於自發高血壓鼠 ( M H S ) 中對高血壓發展之功效 ( 5 週療程 )

| 化合物           | 鼠數 | 劑量 *     | SBP       | HR         |
|---------------|----|----------|-----------|------------|
|               |    | mg/kg/os | mm Hg     | 次數/分鐘      |
| 化合物 .         | 7  | Methocel | 170+/-5.5 | 378+/-12.0 |
| 對照組 . I - a j | 7  | 0.1      | 150+/-4.1 | 372+/-11.7 |
| 化合物 . I - a m | 7  | 10       | 149+/-4.5 | 370+/-14.7 |
| 化合物 . I - a m | 7  | 1        | 152+/-5.3 | 365+/-10.1 |
| 化合物 . I - b b | 7  | 10       | 150+/-4.2 | 375+/-12.1 |
| 化合物 . I - b b | 7  | 1        | 153+/-6.2 | 367+/-14.3 |

\* 於 Methocel 0.5% w/v 中

下述實例用於例示本發明而非限制。

實例 1

1 7  $\beta$  - [ ( 2 - ( 脛基 ) ) 脛甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a a )

令 0 . 5 0 g ( E ) - 1 7  $\beta$  - 胍亞胺甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇鹽酸鹽 ( 依 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述類似化合物之製法製得 ) 與 0 . 4 0 g 二氧化鉑於 5 0 m l 乙醇中所成混合物於 4 . 2 a t m 與室溫下搖晃氫化 8 小時。過濾此混合物，將溶液減壓濃縮。殘留物自乙醇 / 乙酸乙酯結晶得出 0 . 3 0 g 標題化合物 ( I - a a ) ，其為白色固體狀之鹽酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  離 T M S 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

# 五、發明說明 ( 26 )

p p m ) :

0 . 8 0 ( 3 H , s ) ;

0 . 8 5 ( 3 H , s ) ; 2 . 6 8 ( 1 H , t ) ;

2 . 7 8 ( 1 H , d d ) ; 3 . 8 5 ( 1 H , b s ) 。

## 實例 2

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) 肼甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a b )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) 亞肼甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇氫溴酸鹽 ( 0 . 4 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述製得 ) 以實例 1 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a b ) ( 0 . 2 9 g ) , 其為白色固體狀之氫溴酸鹽。

<sup>1</sup>H - N M R ( 3 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> 離 T M S 之 p p m ) :

0 . 7 9 ( 3 H , s ) ;

0 . 8 6 ( 3 H , s ) ;

2 . 6 8 ( 1 H , t ) ;

2 . 7 8 ( 1 H , d d ) ;

3 . 3 0 ( 4 H , s ) ;

3 . 8 5 ( 1 H , b s ) 。

## 實例 3

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 肼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 27 )

甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a c )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) 亞肼甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇氫碘酸鹽 ( 0 . 5 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述製得 ) 以實例 1 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a c ) ( 0 . 3 5 g ) , 其為白色固體狀之氫碘酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 8 0 ( 3 H , s ) ;

0 . 8 5 ( 3 H , s ) ;

2 . 7 0 ( 1 H , t ) ;

2 . 8 0 ( 1 H , d d ) ,

3 . 1 0 ( 3 H , s ) ,

3 . 6 5 ( 4 H , s ) ;

3 . 9 0 ( 1 H , b s ) 。

## 實例 4

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) ] 肼甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a d )

自 ( E ) 1 7  $\beta$  - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) - 亞肼甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇氫碘酸鹽 ( 0 . 6 0 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述製得 ) 以實例 1 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a d ) (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

# 五、發明說明 ( 28 )

0 . 3 2 g ) , 其為白色固體狀之氫碘酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 8 0 ( 3 H , s ) ;

0 . 8 5 ( 3 H , s ) ;

2 . 7 0 ( 1 H , t ) ;

2 . 8 0 ( 1 H , d d ) ,

3 . 2 5 ( 4 H , m ) ;

3 . 8 5 ( 1 H , b s ) 。

## 實例 5

1 7  $\beta$  - { 2 - [ N - ( 2 - 二甲胺乙基 ) 脞基 ] } 胼甲  
基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a e )

自 ( E ) 1 7  $\beta$  - ( 3 - ( 2 - 二甲胺乙基 ) 胼亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇氫碘酸塩 ( 0 . 5 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述製得 ) 以實例 1 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a e ) ( 0 . 3 8 g ) , 其為白色固體狀之氫碘酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 8 1 ( 3 H , s ) ;

0 . 8 5 ( 3 H , s ) ;

2 . 6 5 ( 1 H , t ) ;

2 . 7 5 ( 1 H , d d ) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 29 )

- 2 . 8 0 ( 6 H , s ) ;  
 3 . 2 0 ( 2 H , m ) ;  
 3 . 6 0 ( 2 H , m ) ;  
 3 . 8 7 ( 1 H , b s ) 。

實例 6

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( N - 苯胍基 ) ] 胍甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a f )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 苯胍基 ) 亞胺甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 5 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述製得 ) , 且於此乙醇混合物中添加有化學計量之塩酸 , 以實例 1 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a f ) ( 0 . 3 7 g ) , 其為白色固體狀之塩酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  離 T M S 之 p p m ) :

- 0 . 8 5 ( 3 H , s ) ;  
 0 . 8 7 ( 3 H , s ) ;  
 2 . 7 0 ( 1 H , t ) ;  
 2 . 8 0 ( 1 H , d d . ) ;  
 3 . 8 5 ( 1 H , b s ) ;  
 7 . 0 0 ( 1 H , m ) ;  
 7 . 3 0 ( 2 H , m ) ;  
 7 . 6 0 ( 2 H , m ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 30 )

實例 7

2 0 - ( 2 - 脛基 ) 脛基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a g )

自 ( E ) - 2 0 - 胍亞胺基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 6 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 2 6 所述製得 ) 以實例 6 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a g ) ( 0 . 3 8 g ) , 其為白色固體狀之塩酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 8 0 ( 3 H , s ) ;

0 . 8 5 ( 3 H , s ) ;

1 . 5 0 ( 3 H , b s ) ;

2 . 7 0 - 2 . 8 0 ( 1 H , m ) ;

3 . 8 5 ( 1 H , b s ) 。

實例 8

1 7  $\beta$  - 羥胺甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a h )

0 . 6 0 g ( E ) - 1 7  $\beta$  - 羥亞胺甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 依 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述類似化合物之製法製得 ) 於 6 m L 甲醇所成溶液在攪拌中以 1 N H C l 酸化至 p H 3 。添加 0 . 3 0 g N a B H  $_3$  C N , 藉由 p H 計連續添加 0 . 1 N H C l

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 31)

同時將 pH 值維持在 pH 2 . 8 至 3 . 0 。 6 小時後添加 0 . 1 5 g NaBH<sub>3</sub>CN，令此反應混合物攪拌過夜。用 2 . 5 N NaOH 將此溶液鹼化至 pH 10，減壓下蒸掉甲醇。用乙酸乙酯萃取該混合物，有機層經無水硫酸鈉乾燥後，於減壓下蒸乾。將殘留物溶於乙醚／乙酸乙酯中，再添加化學計量之草酸，得到 0 . 4 5 g 標題化合物 ( I - a h )，其為白色固體狀之草酸塩。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz，CD<sub>3</sub>OD 離 TMS 之 ppm )：

0 . 9 7 ( 3 H，s )；

0 . 9 8 ( 3 H，s )；

3 . 2 5 - 3 . 3 5 ( 2 H，m )；

4 . 0 5 ( 1 H，bs )。

實例 9

1 7 β - 甲氧胺甲基 - 5 β - 雄烷 - 3 β，1 4 β - 二醇  
( I - a i )

自 ( E ) - 1 7 β - 甲氧亞胺甲基 - 5 β - 雄烷 - 3，1 4 β - 二醇 ( 0 . 6 0 g ) ( 如 DE 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 8 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a i ) ( 0 . 4 0 g )，其為白色固體狀之草酸塩。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz，CD<sub>3</sub>OD 離 TMS 之 ppm )：

0 . 9 7 ( 3 H，s )；

## 五、發明說明 ( 32 )

0 . 9 9 ( 3 H , s ) ;  
 3 . 2 5 ( 1 H , d d ) ,  
 3 . 3 3 ( 1 H , d d ) ;  
 3 . 8 0 ( 3 H , s ) ;  
 4 . 0 5 ( 1 H , b s ) 。

實例 1 0

1 7  $\beta$  - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a j )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 胺乙氧亞胺甲基 ) - 5  $\beta$   
 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 0 g ) ( 如  
 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 8 所述相同步驟 ,  
 但使用氯仿 / 甲醇 / 2 6 % 氨水 9 0 / 9 / 1 , 作為沖提  
 劑並以鹽酸之乙醇溶液作為鹽化劑 , 製得標題化合物 ( I  
 - a j ) ( 0 . 2 3 g ) , 其為白色固體狀二鹽酸鹽。  
<sup>1</sup>H - N M R ( 3 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D 離 T M S 之  
 p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;  
 1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;  
 3 . 3 3 ( 2 H , m ) ;  
 3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;  
 4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;  
 4 . 4 2 ( 2 H , t ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 33 )

### 實例 1 1

1 7  $\beta$  - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a k )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 胺丙氧亞胺甲基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟 , 製得標題化合物 ( I - a k ) ( 0 . 2 9 g ) , 其為白色固體狀之二塩酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;  
1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;  
3 . 1 5 ( 2 H , m ) ;  
3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;  
4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;  
4 . 2 0 ( 2 H , t ) 。

### 實例 1 2

1 7  $\beta$  - ( 4 - 胺丁氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a l )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 4 - 胺丁氧亞胺甲基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 3 5 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述步驟製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟 , 製得標題化合物 ( I - a l ) ( 0 . 2 5 g ) , 其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 34 )

爲白色固體狀二鹽酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 TMS 之 ppm ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;

3 . 0 5 ( 2 H , m ) ;

3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;

4 . 0 5 ( 3 H , m ) 。

實例 13

17  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇 ( I - a m )

自 ( E ) - 17  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇 ( 1 . 70 g ) ( 如 DE 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 10 所述相同步驟 , 製得標題化合物 ( I - a m ) ( 1 . 37 g ) , 其爲白色固體狀之二鹽酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 TMS 之 ppm ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 9 ( 3 H , s ) ;

2 . 9 9 ( 6 H , s ) ;

3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;

3 . 5 7 ( 2 H , t ) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 35 )

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;

4 . 5 3 ( 2 H , t ) 。

實例 1 4

1 7  $\beta$  - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a n )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 二甲胺丙氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 5 0 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟 , 製得標題化合物 ( I - a n ) ( 0 . 3 7 g ) , 其為白色固體狀之二塩酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 9 ( 3 H , s ) ;

2 . 9 7 ( 6 H , s ) ;

3 . 3 5 ( 2 H , t ) ;

3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;

4 . 2 0 ( 2 H , t ) 。

實例 1 5

1 7  $\beta$  - ( 4 - 二甲胺丁氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a o )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 36 )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 二甲胺丁氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 8 g ) ( 依 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述類似化合物之製法製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟, 製得標題化合物 ( I - a o ) ( 0 . 2 7 g ), 其為白色固體狀之二鹽酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;

2 . 9 7 ( 6 H , s ) ;

3 . 2 0 ( 2 H , t ) ;

3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ; 4 . 1 0 ( 2 H , t ) 。

實例 1 6

1 7  $\beta$  - [ N - 甲基 - N ( 2 - 二甲胺乙氧基 ) 胺基 ] 甲  
5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a p )

0 . 4 1 g - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a m ) 與 1 . 0 m L 3 7 % 甲醇水溶液溶於 1 0 m L 乙睛中所成溶液在攪拌下添加 0 . 2 0 g  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ 。令反應攪拌進行 2 8 小時後以 0 . 1 N 鹽酸稀釋, 再用乙酸乙酯萃取之。水層用 2 . 5 N  $\text{NaOH}$  鹼化至 p H 為 9 . 5 ; 有機層經無水硫酸鈉乾燥後於減壓下蒸乾。殘留物以快

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

不

## 五、發明說明 ( 37 )

速層析 (  $\text{SiO}_2$  ) , 以氯仿 / 甲醇 / 26 % 氨水 90 / 9 / 1 沖提 ) 純化 , 收集含有標題化合物之流份 , 於減壓下蒸乾。將殘留物溶於乙酸乙酯中 , 加入化學計量之草酸 , 得出 0.33 g 標題化合物 ( I - a p ) , 其為白色固體狀之草酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 TMS 之 ppm ) :

0.97 ( 3 H , s ) ;

0.99 ( 3 H , s ) ;

2.60 ( 3 H , s ) ;

2.70 - 2.90 ( 2 H , m ) ;

2.90 ( 6 H , s ) ;

3.32 ( 2 H , t ) ;

3.95 - 4.00 ( 2 H , m ) ;

4.05 ( 1 H , m ) 。

實例 17

17  $\beta$  - ( 2 - 胍乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
14  $\beta$  - 二醇 ( I - a q )

自 ( E ) - 17  $\beta$  - ( 2 - 胍乙氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇 ( 0.40 g ) ( 如 DE 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 10 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a q ) ( 0.17 g ) , 其為白色固體狀之二塩酸塩。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

## 五、發明說明 ( 38 )

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 TMS 之 ppm ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;

3 . 3 0 ( 2 H , m ) ;

3 . 4 0 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;

4 . 4 0 ( 2 H , t ) 。

實例 1 8

2 0 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a r )

自 ( E ) - 2 0 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 1 g ) ( 如 DE 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟 , 製得標題化合物 ( I - a r ) ( 0 . 2 3 g ) , 其為白色固體狀之二鹽酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 TMS 之 ppm ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 9 ( 3 H , s ) ;

1 . 5 5 ( 3 H , s ) ;

2 . 9 9 ( 6 H , s ) ;

3 . 3 5 - 3 . 5 5 ( 2 H , m ) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

本

## 五、發明說明 ( 39 )

3 . 5 5 ( 2 H , t ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ; 4 . 5 0 ( 2 H , t ) 。

實例 1 9

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 脛基 ) ] 脛基 - 1 - 丙  
烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a s )

自 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 胍亞胺基 - 1 - ( E ) - 丙烯基 }  
- 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 0 g ) ( 如  
D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟  
製得標題化合物 ( I - a s ) ( 0 . 1 8 g ) , 其為白色  
固體狀之二鹽酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之  
p p m ) :

0 . 8 5 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;

3 . 5 0 ( 2 H , d d ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ,

5 . 4 0 ( 1 H , m ) ;

5 . 6 ( 1 H , d d ) 。

實例 2 0

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - [ 2 - 胺乙氧胺基 ) - 1 - 丙  
基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a t )

自 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺乙氧亞胺基 ) - 1 - ( E

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 40 )

) - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 5 0 g ) ( 如 D E 4 3 4 4 2 3 6 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟 , 但不用最後之塩化步驟 , 製得標題化合物 ( I - a t ) ( 0 . 3 0 g ) , 其為白色泡沫物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> 離 T M S 之 p p m ) :

0 . 8 3 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;

2 . 6 5 ( 2 H , t ) ;

3 . 4 5 ( 2 H , d ) ;

3 . 6 6 ( 2 H , t ) ;

4 . 1 0 ( 1 H , b s ) ;

5 . 3 0 ( 1 H , d t ) ;

5 . 5 5 ( 1 H , d d ) 。

實例 2 1

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a u )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) - 1 - ( E ) - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 6 5 g ) ( 如 D E 4 3 4 4 2 3 6 所述製得 ) 以實例 2 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a u ) ( 0 . 3 6 g ) , 其為白色泡沫物。

## 五、發明說明 ( 41)

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  離 TMS 之

ppm ) :

0 . 83 ( 3 H , s ) ; 0 . 95 ( 3 H , s ) ;

2 . 25 ( 6 H , m ) ;

2 . 49 ( 2 H , t ) ;

3 . 47 ( 2 H , d ) ;

3 . 77 ( 2 H , t ) ;

4 . 10 ( 1 H , bs ) ;

5 . 30 ( 1 H , dt ) ;

5 . 57 ( 1 H , dd ) 。

實例 22

( E ) - 17  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 2 -

甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

( I - av )

自 17  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) - 2 -  
甲基 - 1 ( E ) - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$   
- 二醇 ( 0 . 37 g ) ( 如 DE 4344236 所述類似  
化合物之步驟製得 ) 以實例 20 所述相同步驟製得標題化  
合物 ( I - av ) ( 0 . 22 g ) , 其為白色泡沫物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  離 TMS 之

ppm ) :

0 . 83 ( 3 H , s ) ;

0 . 95 ( 3 H , s ) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

# 五、發明說明 ( 42)

- 1 . 5 0 ( 3 H , s ) ;
- 2 . 2 5 ( 6 H , m ) ;
- 2 . 5 0 ( 2 H , t ) ;
- 3 . 4 5 ( 2 H , m ) ;
- 3 . 7 5 ( 2 H , t ) ;
- 4 . 1 0 ( 1 H , b s ) ;
- 5 . 3 0 ( 1 H , m ) 。

## 實例 2 3

( E , E ) - 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) -  
1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇  
( I - a w )

自 1 7  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) - ( E , E ) - 1 , 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 2 g ) ( 如 D E 4 3 4 4 2 3 6 所述製得 ) 以實例 2 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a w ) , 其為白色泡沫。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> 離 T M S 之 p p m ) :

- 0 . 8 3 ( 3 H , s ) ;
- 0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;
- 2 . 2 5 ( 6 H , m ) ;
- 2 . 5 0 ( 2 H , t ) ;
- 3 . 5 0 ( 2 H , d ) ;

## 五、發明說明 ( 43 )

3 . 7 5 ( 2 H , t ) ;

4 . 1 0 ( 1 H , b s ) ;

5 . 2 0 - 5 . 7 0 ( 4 H , m ) 。

實例 2 4

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 乙基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - a x )

自 1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 乙基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 3 2 g ) ( 如 D E 4 3 4 4 2 3 6 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a x ) ( 0 . 2 4 g ) , 其為白色固體狀之二塩酸塩。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;

3 . 0 0 ( 6 H , s ) ;

3 . 3 5 - 3 . 5 0 ( 2 H , m ) ,

3 . 5 5 ( 2 H , t ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;

4 . 5 5 ( 2 H , t ) 。

實例 2 5

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 44 )

### 雄烷 - 3 $\beta$ , 1 4 $\beta$ - 二醇 ( I - a y )

自 1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 丙基 ]  
- 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 7 g ) ( 如  
D E 4 3 4 4 2 3 6 所述製得 ) 以實例 1 0 所述相同步驟  
製得標題化合物 ( I - a y ) ( 0 . 3 2 g ) , 其為白色  
固體狀之二鹽酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之  
p p m ) :

0 . 9 7 ( 3 H , s ) ;  
1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;  
2 . 9 9 ( 6 H , s ) ;  
3 . 5 5 - 3 . 5 0 ( 2 H , m ) ;  
3 . 5 5 ( 2 H , t ) ;  
4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;  
4 . 5 5 ( 2 H , t ) 。

### 實例 2 6

### 1 7 $\beta$ - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 5 $\beta$ - 雄烷 - 3 $\beta$ , 1 4 $\beta$ - 二醇 ( I - a z )

自 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷  
- 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 0 g ) ( 如  
D E 4 2 2 7 6 2 6 所述類似化合物之步驟製得 ) 以實例  
1 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - a z ) ( 0 . 1 2 g ) , 其為白色固體狀之二鹽酸鹽。

## 五、發明說明 ( 45 )

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之  
p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

1 . 1 0 ( 3 H , s ) ;

3 . 0 0 ( 6 H , s ) ;

3 . 5 5 ( 2 H , t ) ;

3 . 6 0 - 3 . 7 5 ( 2 H , m ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;

4 . 5 0 ( 2 H , t ) 。

實例 2 7

1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  , 1 7  $\beta$  - 三醇 ( I - b a )

自 ( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 甲基  
- 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  , 1 7  $\alpha$  - 三醇 ( 0 . 3 8  
g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 1 0 所述  
相同步驟製得標題化合物 ( I - b a ) ( 0 . 1 7 g ) ,  
其為白色固體狀之二鹽酸鹽。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之  
p p m ) :

0 . 9 8 ( 3 H , s ) ;

1 . 0 0 ( 3 H , s ) ;

3 . 0 0 ( 6 H , s ) ;

3 . 5 0 - 3 . 6 5 ( 2 H , m ) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 46 )

3 . 6 0 ( 2 H , t ) ;

4 . 0 5 ( 1 H , m ) ;

4 . 5 5 ( 2 H , t ) 。

實例 2 8

3  $\beta$  - ( 3 - 胺丙氧基 ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 1 4  $\beta$  - 醇 ( I - b b )

自 3  $\beta$  - ( 3 - 胺丙氧基 ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 1 4  $\beta$  - 醇 ( 0 . 4 4 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 2 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - b b ) ( 0 . 2 0 g ) , 其為白色固體。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 7 ( 3 H , s ) ;

2 . 2 5 ( 3 H , t ) ;

2 . 3 0 ( 6 H , s ) ;

2 . 5 5 ( 2 H , t ) ;

2 . 9 0 - 3 . 1 0 ( 4 H , m ) ;

3 . 7 0 ( 1 H , m ) ;

3 . 8 0 ( 2 H , t ) 。

實例 2 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

吸

## 五、發明說明 ( 47 )

3  $\beta$  - ( 2 - 胺乙氧基 ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 1 4  $\beta$  - 醇 ( I - b c )

自 3  $\beta$  - ( 2 - 胺乙氧基 ) - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) - 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 1 4  $\beta$  - 醇 ( 0 . 4 3 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所述製得 ) 以實例 2 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - b c ) ( 0 . 1 8 g ) , 其為白色固體。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之 p p m ) :

0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;  
 0 . 9 7 ( 3 H , s ) ;  
 2 . 3 0 ( 6 H , s ) ;  
 2 . 3 5 ( 2 H , t ) ;  
 2 . 5 5 ( 2 H , t ) ;  
 2 . 9 0 ( 1 H , d d ) ;  
 3 . 1 0 ( 1 H , d d ) ;  
 3 . 6 0 ( 1 H , m ) ;  
 3 . 8 0 ( 2 H , t ) 。

實例 3 0

3  $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 吡咯啶基 ) 乙氧基 ] - 1 7  $\beta$  - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇 ( I - b d )

自 3  $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 吡咯啶基 ) 乙氧基 ] - 1 7  $\beta$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 48 )

— ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 8 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所  
述製得 ) 以實例 2 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I -  
b d ) ( 0 . 1 7 g ) , 其為白色泡沫物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 3 0 0 M H z ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 T M S 之  
p p m ) :

0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;  
0 . 9 7 ( 3 H , s ) ;  
2 . 2 5 ( 4 H , m ) ;  
2 . 3 0 ( 6 H , s ) ;  
2 . 5 5 ( 2 H , t ) ;  
2 . 8 5 - 3 . 1 0 ( 5 H , m ) ;  
3 . 7 0 ( 1 H , m ) ;  
3 . 8 0 ( 2 H , t ) 。

實例 3 1

3  $\beta$  - ( 3 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 丙氧基 ) - 1 7  $\beta$  - ( 2  
- 二甲胺乙氧胺基 ) - 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$   
- 二醇 ( I - b e )

自 3  $\beta$  - [ 3 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 丙氧基 ] - 1 7  $\beta$   
- ( 2 - 二甲胺乙氧亞胺基 ) 甲基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二醇 ( 0 . 4 2 g ) ( 如 D E 4 2 2 7 6 0 5 所  
述製得 ) 以實例 2 0 所述相同步驟製得標題化合物 ( I -  
b e ) ( 0 . 2 2 g ) , 其為白色泡沫物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

咏

## 五、發明說明 ( 49 )

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  離 TMS 之  
ppm ) :

0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;

0 . 9 7 ( 3 H , s ) ;

2 . 1 5 ( 6 H , m ) ;

2 . 2 5 ( 2 H , t ) ;

2 . 3 0 ( 6 H , s ) ;

2 . 5 5 ( 2 H , t ) ;

2 . 9 0 ( H , dd ) ;

3 . 1 0 ( 1 H , dd ) ;

3 . 7 0 ( 1 H , m ) ;

3 . 8 0 ( 2 H , t ) 。

實例 3 2

( E , E ) - 17  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) -  
1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\alpha$  , 14  $\beta$  - 二醇 ( I -  
b f )

自 ( E , E ) - 17  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧亞  
胺基 ) - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\alpha$  , 14  $\beta$  - 二  
醇 ( 0 . 37 g ) ( 如 DE 4344236 所述製得 ) 以  
實例 20 所述相同步驟製得標題化合物 ( I - b f ) (   
0 . 16 g ) , 其為鹼 , 白色泡沫物。

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  離 TMS 之  
ppm ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

## 五、發明說明 ( 50 )

- 0 . 8 3 ( 3 H , s ) ;
- 0 . 9 5 ( 3 H , s ) ;
- 2 . 2 5 ( 6 H , m ) ;
- 2 . 5 0 ( 2 H , t ) ;
- 3 . 4 7 ( 2 H , d ) ;
- 3 . 7 7 ( 2 H , t ) ;
- 3 . 7 0 ( 1 H , s ) ;
- 5 . 3 0 ( 1 H , d t ) ;
- 5 . 5 5 ( 1 H , d d ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

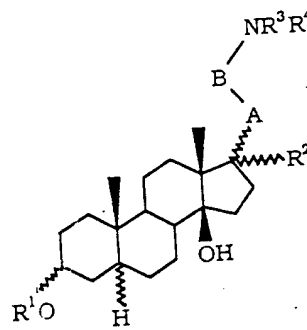
訂

錄

## 四、中文發明摘要(發明之名稱：

對心血管系統具有活性之新穎胍基與羥胺基-14 $\beta$ -羥基雄烷衍生物，彼之製法以及含彼之醫藥組成物

本發明係有關於具式(I)之胍基與羥胺基-14 $\beta$ -羥基雄烷衍生物：

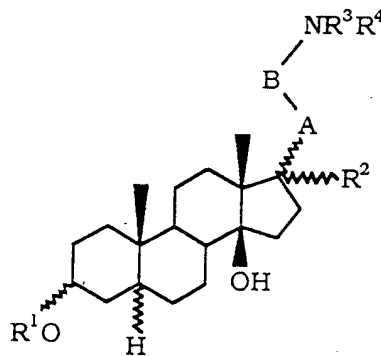


(I)

其中  符號表示  $\alpha$  或  $\beta$  組態，A，B，R¹，R²，R³與R⁴具有文中所示定義；

以及製備上述化合物之方法，以及其用於製備治療心血管失調病症(如，心臟衰竭與高血壓)之藥物的用途。

New hydrazino and hydroxyamino-14 $\beta$ -hydroxyandrostane derivatives active on the cardiovascular system), processes for their preparation and pharmaceutical...  
Hydrazino and hydroxyamino-14 $\beta$ -hydroxyandrostane derivatives having general formula (I):



(I)

wherein the symbol  means  $\alpha$  or  $\beta$  configuration and A, B, R¹, R², R³ and R⁴ have the meanings given in the description;

a process for producing same and their use for the preparation of a medicament for the treatment of cardiovascular disorder such as heart failure and hypertension are disclosed.

## 公 告 本

A8  
B8  
C8  
D8

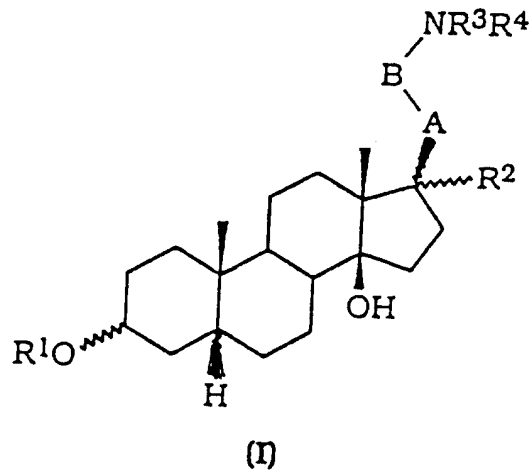
修正

補充

本 85 年 8 月 6 日

## 六、申請專利範圍

1. 一種如式 (I) 所示之化合物，其為 17-經取代肼基-、17-經取代肼烷基、17-經取代肼甲基烯基-、17-經取代肼基-、17-經取代肼烷基-、17-經取代肼甲基烯基-與 17-經取代肼甲基烯基-14 $\beta$ -經基-5 $\beta$ -雄烷衍生物，



其中  $\sim$  符號表  $\alpha$  或  $\beta$  組態；

A 示  $(CH_2)_m$ ， $-(CH=CH)_n-$  或  
 $-(CH=CCCH_3)_n-$ ；

m 示 0 至 2 之整數；

n 示 0 或 1；

B 示一鍵結或  $CHR^5$ ，惟當 B 示鍵結時， $n = 0$ ，

且當  $R^2$  為經基時， $m \neq 0$ ；

$R^5$  示氫或甲基；

$R^1$  示氫，經胺基或 1-吡咯啉基取代之  $C_2-C_4$  烷基；

$R^2$  示氫或經基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

$R^3$  示氫或甲基；

$R^4$  示  $NHC(=NR^6)NR^7N^8$  或  $OR^9$ ；

$R^6$  示氫， $C_2-C_4$  烷基；

$R^7$ ， $R^8$  相同或互異各示氫，甲基， $C_2-C_4$  烷基，或苯基，其中該  $C_2-C_4$  烷基為未經取代或經  $N(CH_3)_2$  取代；

$R^9$  示氫，甲基或經  $NH_2$ 、 $N(CH_3)_2$  或  $NHC(=NH)NH_2$  取代之  $C_2-C_4$  烷基；

$R^6$  與  $R^7$  及其所接氮原子可合併形成五員或六員雜環。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為立體異構物、Z 與 E 異構物、互變異構物、光學異構物與其混合物以及其醫藥上可接受塩類。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自

17 $\beta$  - (2 - 肟基) 肟基 - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ ，

14 $\beta$  - 二醇

17 $\beta$  - [2 - (2 - 咪唑啉 - 2 - 基)] 肟基 - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ ，14 $\beta$  - 二醇

17 $\beta$  - 羥胺基 - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ ，14 $\beta$  - 二醇

17 $\beta$  - (2 - 胺乙氧胺基) - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ ，

14 $\beta$  - 二醇

17 $\beta$  - (3 - 胺丙氧胺基) - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ ，

14 $\beta$  - 二醇

17 $\beta$  - (4 - 胺丁氧胺基) - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 脒 基 ) ] 脒 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 2 - 咪 唑 啉 - 2 - 基 ) ] 脒 甲 基 -  
5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 甲 基 - 2 - 咪 唑 啉 - 2 - 基 )  
] 脒 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 , - 四 氫 - 2 - 噻  
啉 基 ) ] 脒 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 2 - [ N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 基 ) 胍 甲 ] }  
脒 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 2 - ( N - 苯 脒 基 ) ] 脒 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄  
烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - 脛 胺 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二  
醇

1 7  $\beta$  - 甲 氧 胺 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  -  
二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 胺 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

\  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3

$\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3

$\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷  
- 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷  
- 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷  
- 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 基 ) 胺  
基 ] 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 基 ) 胺  
基 ] 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ N - 甲 基 - N - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 基 ) 胺  
基 ] 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 2 - 胍 基 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -  
3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 胍 基 丙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -  
3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - ( 4 - 胍 基 丁 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 雄 烷 -  
3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 脒 基 ) 脒 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

$\beta$  - 二 醇

2 0 - [ 2 - ( 2 - 咪 啞 啞 - 2 - 基 ) ] 肼 基 - 5  $\beta$   
- 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - [ 2 - ( 1 - 甲 基 - 2 - 咪 啞 啞 - 2 - 基 ) ]  
肼 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四 氫 - 2 - 嘧 啶 基  
) ] 肼 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - 脛 胺 甲 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 胺 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 3 - 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 4 - 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 二 甲 胺 乙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 3 - 二 甲 胺 丙 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 4 - 二 甲 胺 丁 氧 胺 基 ) - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  $\beta$   
, 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 2 - 胍 基 乙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

2 0 - ( 3 - 胍 基 丙 氧 胺 基 ) 甲 基 - 5  $\beta$  - 娠 烷 - 3  
 $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

20 - (4 - 胍基丁氧胺基) 甲基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (2 - 脛基) 脛基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - [ 2 - (2 - 咪唑啉 - 2 - 基) ] 脛基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - [ 2 - (1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2 - 基) ] 脛基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - [ 2 - (1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基) ] 脛基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - 羥胺甲基 - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (2 - 胺乙氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (3 - 胺丙氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (4 - 胺丁氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (2 - 二甲胺乙氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (3 - 二甲胺丙氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (4 - 二甲胺丁氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  , 14  $\beta$  - 二醇

21 - (2 - 胍基乙氧胺基) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

1 4  $\beta$  - 二 醇

2 1 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  ,

1 4  $\beta$  - 二 醇

2 1 - ( 4 - 胍基丁氧胺基 ) - 5  $\beta$  - 娠烷 - 3  $\beta$  ,

1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 脒基 ) ] 胍丙基 - 5  $\beta$  - 雄烷  
- 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 胍  
丙基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪唑啉 - 2  
- 基 ) ] 胍丙基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 - 四氫 - 2  
- 嘧啶基 ) ] 胍丙基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二  
醇

1 7  $\beta$  - ( 3 - 羥胺丙基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  ,  
1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  -  
雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  -  
雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胺丁氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$  -  
雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  
 $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  
 $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 二甲胺丁氧胺基 ) 丙基 ] - 5  
 $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胍基乙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$   
 - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$   
 \ - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胍基丁氧胺基 ) 丙基 ] - 5  $\beta$   
 - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

、( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - ( 2 - 脒基 ) } 胍基 - 1 -  
 丙烯基 } 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 -  
 基 ) ] 胍基 - 1 - 丙烯基 } 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  -  
 二醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - [ 2 - ( 1 - 甲基 - 2 - 咪  
 唑啉 - 2 - 基 ) ] 胍基 - 1 - 丙烯基 - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$   
 , 1 4  $\beta$  - 二醇

、( E ) - 1 7  $\beta$  - { 3 - [ 2 - ( 1 , 4 , 5 , 6 -  
 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) ] 胍基 - 1 - 丙烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷  
 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 羥胺 - 1 - 丙烯基 ) - 5  $\beta$   
 - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

1. 丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(3-胺丙乙氧胺基)-1-  
-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(4-胺丁氧胺基)-1-  
-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(2-二甲胺乙氧胺基)-  
1-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(3-二甲胺丙氧胺基)-  
1-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(4-二甲胺丁氧胺基)-  
1-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(2-胍基乙氧胺基)-1-  
-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-[3-(3-胍基丙氧胺基)-1-  
-丙烯基〕-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-{3-(2-脒基)〕脒基-2-  
-甲基-1-丙烯基}-5β-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-{3-[2-(2-咪唑啉-2-  
基)〕脒基-2-甲基-1-丙烯基}-5β-雄烷-3  
β, 14β-二醇

(E)-17β-{3-[2-(1-甲基-2-咪  
唑啉-2-基)〕脒基-2-甲基-1-丙烯基}-5β  
-雄烷-3β, 14β-二醇

(E)-17β-{3-[2-(1, 4, 5, 6-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

四氫 - 2 - 嘧啶基 ) ] 胍基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 } -  
5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - ( 3 - 羥胺基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙  
烯基 ) 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 2 -  
甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) - 2 -  
甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 胺丁氧胺基 ) - 2 -  
甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) -  
2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  -  
二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) -  
2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  -  
二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 4 - 二甲胺丁氧胺基 ) -  
2 - 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  -  
二 醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 2 - 胍基乙氧胺基 ) - 2  
- 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二  
醇

( E ) - 1 7  $\beta$  - [ 3 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 ) - 2  
- 甲基 - 1 - 丙烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$  , 1 4  $\beta$  - 二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

醇

(E, E) - 17  $\beta$  - { 5 - ( 2 - 脒基 ) } 胍基 - 1, 3 - 戊二烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - (E, E) - 17  $\beta$  - { 5 - [ 2 - ( 2 - 咪唑啉 - 2 - 基 ) ] 胍基 - 1, 3 - 戊二烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - { 5 - [ 2 - ( 1, 4, 5, 6 - 四氫 - 2 - 嘧啶基 ) ] 胍基 - 1, 3 - 戊二烯基 } - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - ( 5 - 羥胺基 - 1, 3 - 戊二烯基 ) - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 胺乙氧胺基 ) - 1, 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - [ 5 - ( 3 - 胺丙氧胺基 ) - 1, 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 二甲胺乙氧胺基 ) - 1, 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - [ 5 - ( 3 - 二甲胺丙氧胺基 ) - 1, 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(E, E) - 17  $\beta$  - [ 5 - ( 2 - 胍基乙氧胺基 ) - 1, 3 - 戊二烯基 ] - 5  $\beta$  - 雄烷 - 3  $\beta$ , 14  $\beta$  - 二醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

(E, E) - 17 $\beta$  - [ 5 - ( 3 - 胍基丙氧胺基 )  
- 1, 3 - 戊二烯基 ] - 5 $\beta$  - 雄烷 - 3 $\beta$ , 14 $\beta$  - 二  
醇

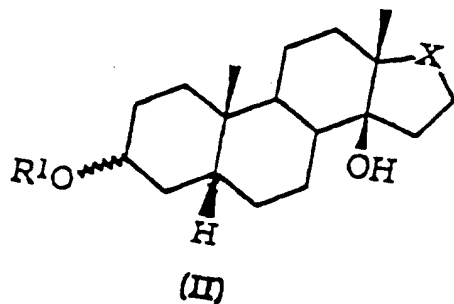
以及上述化合物之對應 3 $\beta$  - ( 2 - 胺乙基 ), 3 $\beta$  - [ 2 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 乙基 ], 3 $\beta$  - ( 3 - 胺丙基 ), 3 $\beta$  - [ 3 - ( 1 - 吡咯啉基 ) 丙基 ] 醚 ;

以及上述 3 $\beta$  - 化合物之對應 3 $\alpha$  - 化合物 ;

以及上述所有化合物之對應 17 $\alpha$  - 羥基化合物 ;

惟所成化合物得涵蓋在申請專利範圍第 1 項之範圍內。

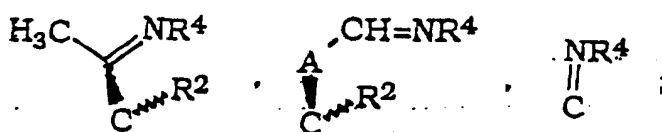
4. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 ( I ) 化合物之方法, 其包含還原式 ( II ) 化合物以製得式 ( I ) 化合物 :



其中

R<sup>1</sup>與 符號如申請專利範圍第 1 項定義。

X 示



其中 A, R<sup>2</sup>與 R<sup>4</sup>如申請專利範圍第 1 項定義,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 六、申請專利範圍

且係於觸媒存在時以氫來進行，觸媒有  $Pd/C$ ，二氧化鉑或雷尼鎳 (Raney Ni)；或是於氫移轉條件下進行，即例如在上述觸媒之一存在時使用甲酸鉍或次磷酸鈉；或是使用金屬氫化物（例如，硼氫化鈉，氰硼氫化鈉，硼烷）來進行；

上述反應係於溶劑中進行，例如，乙醇，甲醇，乙腈，二噁烷，四氫呋喃，水或其混合物，反應溫度則介於  $0^{\circ}C$  與上述溶劑或其混合物之沸點間。選擇性地可於反應混合物中添加酸類與鹼類以維持所需 pH 值，例如，添加如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，乙酸，磷酸之酸類與氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼類。

5. 一種用於抑制  $Na^{+}$ ， $K^{+}$ -ATP 酶之醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物及醫藥上可接受載體及／或稀釋劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其係用於治療心血管失調病症，心臟衰竭與高血壓。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂