

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

# [12] 发明专利说明书

C07J 1/00

C07J 3/00

C07J 7/00 C07J 9/00

A61K 31/56

[21] ZL 专利号 90103194.1

[45]授权公告日 2000年1月19日

[11]授权公告号 CN 1048499C

[22]申请日 1990.6.23 [24]颁证日 1999.10.23

[21]申请号 90103194.1

[30]优先权

[32]1989.6.23 [33]DE [31]P3921059.6

[73]专利权人 先灵公司

地址 联邦德国柏林

[72]发明人 阿韦德·克列夫

科尼利厄斯·塞德杰斯 冈特·尼夫

埃克哈德·奥托 沃尔特·艾尔格

西比尔·拜耶

审查员 贾书瑾

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 姜建成

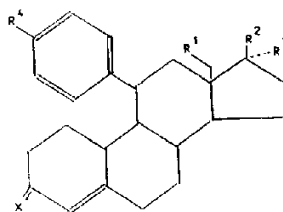
权利要求书 4 页 说明书 48 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 11β-芳基-4-雌烯药物组合物上适宜的盐的制备方法

[57]摘要

本文介绍通式 I 的化合物,其制备方法、含有该化合物的药物组合物及其在治疗疾病中的应用。本发明化合物主要具有抗促孕素和抗糖皮质激素的活性,

式中 X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>的含义可参阅说明书。

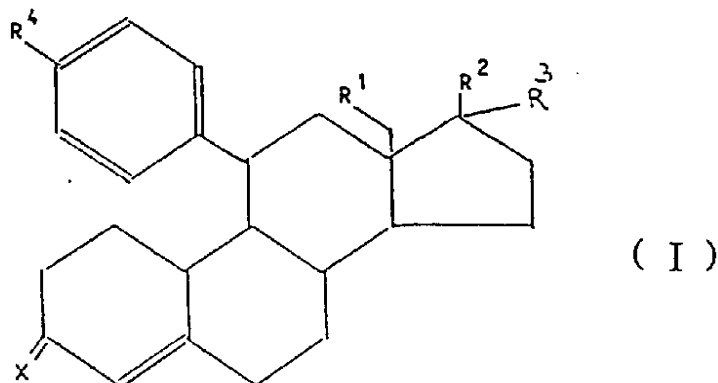


(1)

ISSN 1008-4274

# 权 利 要 求 书

1. 制备通式 I 的 11 $\beta$ -芳基-4-雌烯及其药物上适宜的酸加成盐的方法,



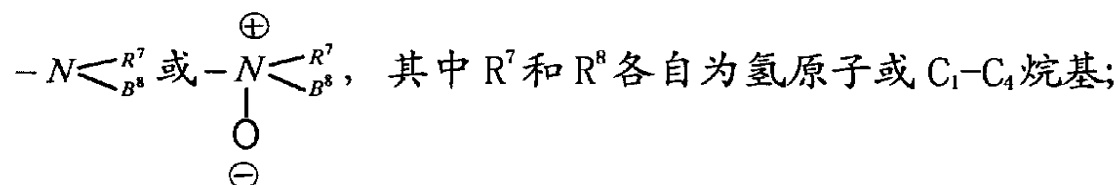
式中 X 表示氧原子、肟基 >N-OH 或 2 个氢原子,

R<sup>1</sup> 表示氢或甲基,

R<sup>2</sup> 表示羟基,

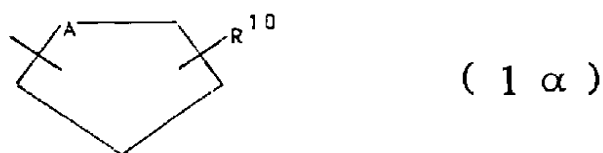
R<sub>3</sub> 表示可被羟基或 CN、甲氧基取代的饱和或不饱和 C<sub>1-5</sub> 烷基, 或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起构成呋喃环;

R<sup>4</sup> 表示直链或支链、饱和或不饱和的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基、酰基、



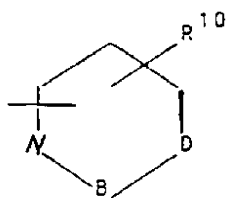
或 -OR<sup>9</sup> 基团或 -S(O)<sub>i</sub>R<sup>9</sup>, 其中 i 表示 0、1 或 2, R<sup>9</sup> 表示甲基;

或式 1 $\alpha$  的杂芳基



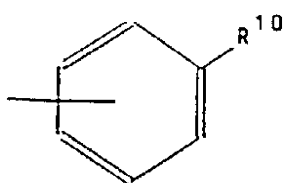
其中 A 表示氧原子或硫原子, R<sup>10</sup> 表示氢原子、氟基、氟原子、直

链饱和的  $C_1-C_2$  烷基、乙酰基、基团  $-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ B^8 \end{smallmatrix}$  或基团  $-S(O)_i R^9$ , 其中  $i$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  和  $R^9$  的含义与前相同, 或式  $1\beta$  的杂芳基



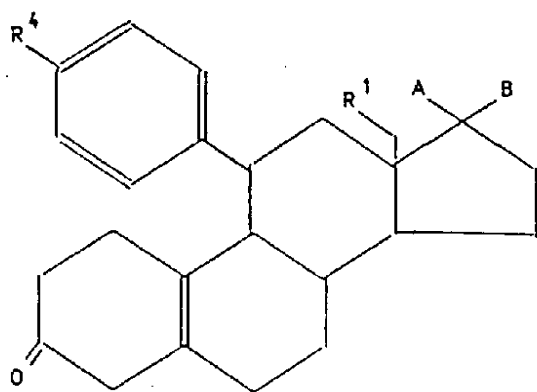
(1β)

其中  $-B-D-$  表示  $-C-C-$  或  $-C-N-$ ,  $R^{10}$  的含义与前相同, 或表示式  $1\gamma$  的苯基

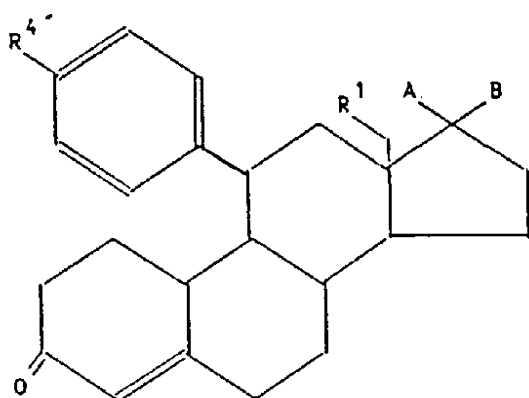


(1γ)

其中  $R^{10}$  的含义与前相同, 其特征在于通式 II 的化合物在酸存在下通过加热转化为通式 Ia 的化合物,



(II)



(Ia)

式中  $R^1$  和  $R^4$  与式 I 相同；

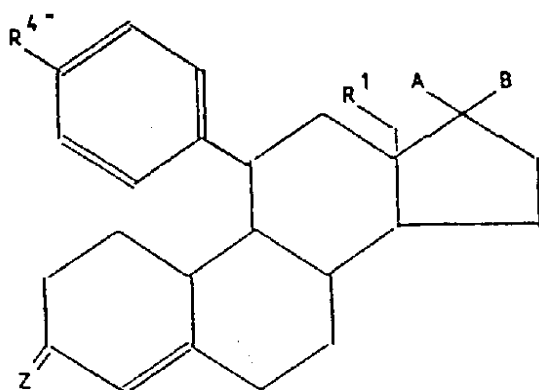
$R^4$  与  $R^4$  相同，并且在所述严格的反应条件下是稳定的；

A 表示  $\beta$ -羟基或残基  $R^2$ ；

B 表示  $\alpha$ -氢原子、 $\alpha$ -稳定的残基  $R^3$ ；或

A 和 B 共同表示羰基中的氧原子，

接着可以通过下列步骤制备通式 III 的化合物，其中 Z 为由酮缩二硫醇保护的酮基：



(III)

a) 在通式 I a 的化合物中，当 A 为  $\beta$ -羟基和 B 为  $\alpha$ -氢原子时，任选将 17-羟基氧化为 17-酮基；和

b) 将 3-酮官能团转化为酮缩二硫醇，把所有其他存在的酮基都进行缩酮；但是也可以先进行步骤 b，后进行步骤 a，然后

c) 如果 3-酮缩硫醇的化合物中， $R^4$  为甲氧基或羟基，并且在最后所需要的通式 I 化合物中  $R^4$  不是甲氧基或羟基时，则任选可在甲氧基化合物分解后，将羟基化合物转化为烷基为  $C_1-C_4$  烷基的相应的全氟烷基磺酸化合物，并且由该化合物直接通过与  $R^4$  为  $Sn(\text{烷基})_3$  相应取代的 L 表示羟基或烷基的硼化物  $R^4-BL_2$ ，其中  $R^4$  与通式 I 的  $R^4$  相同或为  $R^4$  的互变前体，并且烷基为  $C_1-C_4$  取代的相应锡三烷基化合物反应，也可间接通过在 11B-苯基的 4 位上被其中烷基为  $C_1-C_4$  的锡三烷基取代的由全氟烷基磺酸盐化合物与  $Sn_2$  烷基<sub>6</sub> 反应得到的化合物，用其中  $R^4$  与通式 I 的  $R^4$  相同或为  $R^4$  的互变前体，Y 为离去基团的  $R^4-Y$  化合物

进一步处理 11β-(4-三烷基甲锡烷基)-苯基化合物, 然后

d) 如果在最后所需要的通式 I 的化合物中, 在甾架的 C-17-原子上 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 不是羟基或氢原子, 或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 不构成羰基氧, 则可按已知方法引入所需取代基 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>, 或者先进行步骤 d, 后再进行步骤 c, 在保护基团分解后, 任选将游离羟基烷基化或酰基化, 并任选用盐酸胍将 3-酮基转化为 3-胍基 >N-OH, 或将 3-酮基转化为二氢化合物, 以及制成药物上适宜的酸加成盐。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中步骤 c) 中的 Y 为卤原子。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述卤原子为溴原子。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于将温度加热至 80-120℃。

5. 根据权利要求 1 或 4 的方法, 其特征在于在无机酸存在下加热。

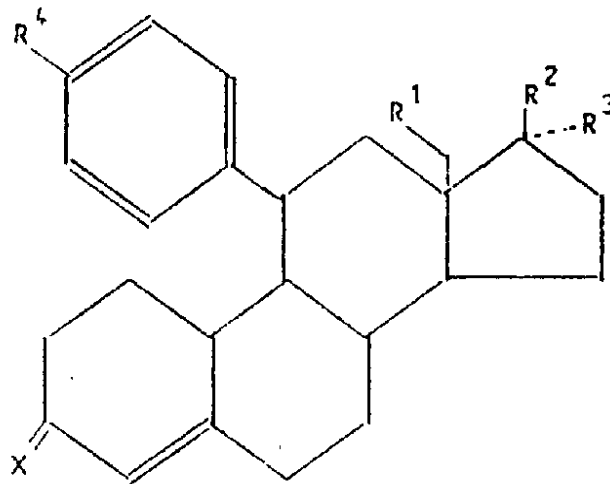
6. 根据权利要求 1 或 4 的方法, 其特征在于在有机酸存在下加热。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其特征在于在对甲苯磺酸存在下加热。

# 说明书

## 11 $\beta$ -芳基-4-雌烯药物组合物的制备方法

本发明涉及通式 I 的 11  $\beta$ -芳基-4-雌烯及其药物上适宜的酸加成盐，以及它们的制备方法、含有该化合物的药物组合物、在制备药物上的应用和为此所需的新的中间产物，



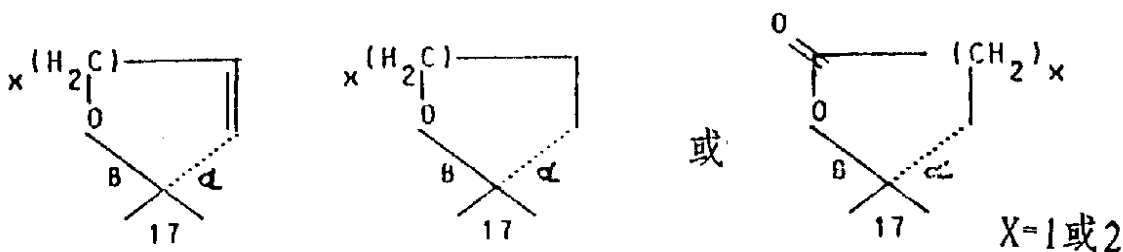
(I),

式中 X 表示氧原子，肟基 N-OH 或 2 个氢原子，

R<sup>1</sup> 表示氢原子或甲基，

R<sup>2</sup> 表示羟基，C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基氧基- 或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 酰氧基，

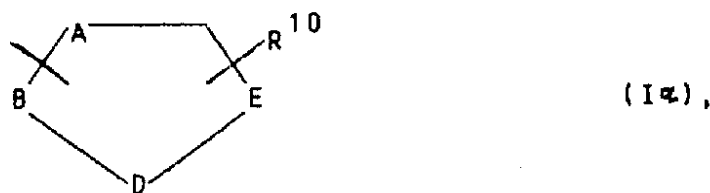
R<sup>3</sup> 表示氢原子、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>Z 基（其中 n 表示 0, 1, 2, 3, 4 或 5, Z 表示氢原子，氰基或残基-OR<sup>5</sup>，其中 R<sup>5</sup> 表示 H、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-酰基），  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C=C-Y 基（其中 m 表示 0, 1 或 2, Y 表示氢原子、氟、氯、溴或碘原子，C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-羟烷基-，C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-烷基氧基烷基-，C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 酰氧基烷基），  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>6</sup>（其中 p 表示 0 或 1, k 表示 0, 1 或 2, R<sup>6</sup> 表示氢原子，羟基，C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基氧基或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-酰氧基），或 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 一起构成下式的残基



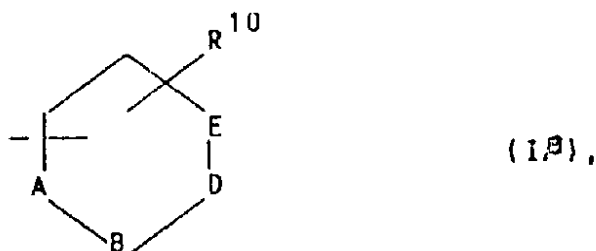
$R^4$ 表示氢原子、氟基、氯、氟、溴和碘原子、三烷基甲硅烷基、三烷基甲锡烷基、直链或支链、饱和或不饱和的 $C_7-C_8$ -烷基, -酰基- 或烷氧基烷基, 氨基 $N \begin{matrix} R^7 \\ / \\ R^8 \end{matrix}$  (其中 $R^7$ 和 $R^8$ 各自为氢原子或 $C_1-C_4$ 烷基),

或相应的氨基氧化物 $-N \begin{matrix} R^7 \\ / \\ R^8 \\ | \\ O^- \end{matrix}$  或 $-OR^9$ 基或 $-S(O)_iR^9$  (其中 $i$ 表示0, 1 或2,

$R^9$ 表示氢原子, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基苯基, 烯丙基或2-二甲基氨基乙基), 或式 I  $\alpha$ 的杂芳基

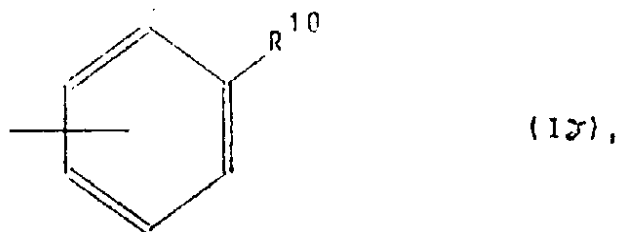


(其中A表示氮原子、氧原子或硫原子, -B-D-E-依次表示-C-C-C-, -N-C-C- 或-C-N-C-,  $R^{10}$ 表示氢原子, 氟基, 氯、氟、溴和碘原子, 三烷基甲硅烷基, 三烷基甲锡烷基, 直链或支链、饱和或不饱和的 $C_7-C_8$ -烷基, -芳基或烷氧基烷基, 氨基 $-N \begin{matrix} R^7 \\ / \\ R^8 \end{matrix}$  或 $-OR^9$ 或 $-S(O)_iR^9$  (其中 $i, R^7, R^8$ 和 $R^9$ 的含义与前相同), 或式 I  $\beta$ 的杂芳基



(其中A表示氮原子, -B-D-E-依次表示-C-C-C-, -N-C-C-, -C-N-C-

或-C-C-N, R<sup>10</sup> 的含义与前相同), 或表示式 I r 的苯基



(其中R<sup>10</sup>的含义与前相同)。

本发明还特别涉及X为氧原子的一类化合物。

通式I的R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>和Y中所包括的烷氧基, 酰氧基, 烷基, 酰基和羟烷基各含有1至10个碳原子, 而且Y中的烷氧基烷基或酰氧基烷基含有2至10个碳原子。优选的烷氧基有甲氧基, 乙氧基, 丙氧基和异丙氧基, 特别优选的酰(氧)基有甲酰(氧)基, 乙酰(氧)基和丙酰(氧)基。烷基首先是甲基, 乙基, 丙基, 异丙基和叔丁基, 优选的羟烷基是相应的在任意位置上由羟基取代的残基。

n特别可以考虑的是0, 1, 2和3; 当Z-CN时, 尤其可优先采用氰甲基(n=0)。除了上述基团外, Y还可优先采用氢、氯或溴等原子。

R<sup>3</sup>中的链烯基优先选用存在于E或Z构型中的丙烯基和丁烯基, 即当R<sup>3</sup>为-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CH<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>时, k优先考虑0或1, p表示0。

R<sup>6</sup>中的烷氧基或酰氧基, 可以是直链, 也可以是支链, 优先考虑甲氧基、乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 和甲酰氧基, 乙酰氧基和丙酰氧基。

R<sup>4</sup>中的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基和烷氧基烷基, 首先选用甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 环戊基和环己基和含所述烷基残基的烷氧基甲基或1或2-烷氧乙基, R<sup>4</sup>的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-酰基则特别优先选用乙酰基、丙酰基和异丁酰基。

如果R<sup>4</sup>为氨基-N $\begin{matrix} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{matrix}$ , 则R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>最好各为甲基, 但乙基也可特别选用, 在这种情况下, 氮原子的2个残基或都是乙基或一个为甲基, 另一个为乙基。

取代基R<sup>9</sup>特别优先考虑甲基, 乙基和2-(二甲基氨基)乙基。

式 I  $\alpha$  中的杂芳基优先考虑3-噻吩基,3- 呋喃基和3-吡咯基, 并且  $R^{10}$  为氰基、甲氧基或二甲基氨基。

本发明式 I  $\beta$  的杂芳基尤其可考虑3-或4-吡啶基,5- 嘧啶基,5- 咪唑基或吡嗪基。式 I  $\gamma$  中作为取代基  $R^{10}$  的苯基优先考虑氰基, 甲氧基或二甲基氨基, 而且这些取代基最好是在苯环的对位上。

本发明最佳的化合物如下:

11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-4- 雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3 酮;

11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4-(3- 呋喃基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (1- 丙炔基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[ 4-(3-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4-(5- 嘧啶基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (1- 丙炔基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4-(5- 嘧啶基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4- (3-吡啶基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4-(3- 吡啶基)苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮;

11  $\beta$ -[4-(4- 氰基苯基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (1- 丙炔基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -[4-(4- 氰基苯基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -(4-乙烯基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -(4-乙烯基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (1- 丙炔基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -[4-(1- 羟乙基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (3- 羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -[4-(1- 羟乙基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - (1- 丙炔基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -[4-( 二甲基氨基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - 甲氧基甲基)-4-雌烯-3- 酮,

11  $\beta$ -[4-( 二甲基氨基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - 氰基甲基)-4-雌烯-3- 酮,

(11  $\beta$ ,17  $\beta$ )-4',5'-二氢-11-[4-(二甲基氨基) 苯基] 螺[ 雌-4-烯-17,2'(3'H)-呋喃]-3-酮,

(11  $\beta$ ,17  $\beta$ )-3',4'-二氢-11-[4-(二甲基氨基) 苯基] 螺[ 雌-4-烯-17,2'(5'H)-呋喃]-3,5-二酮,

(11  $\beta$ ,17  $\beta$ )-11-[4-( 二甲基氨基) 苯基] 螺[ 雌-4-烯-17,2'(5'H)-呋喃]-3-酮,

11  $\beta$ -[4-( 二甲基氨基) 苯基]-17  $\alpha$ -[1-丙炔基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇,

17  $\beta$ - 羟基-3- 氧-11  $\beta$ -[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17  $\alpha$ -

乙腈，

(E)-17  $\beta$ - 羟基-3-(脞基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17  $\alpha$ - 乙腈，

(Z)-17  $\beta$ - 羟基-3-(脞基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17  $\alpha$ - 乙腈，

17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(2-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基) 苯基]-4-雌烯-3- 酮，

17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(甲氧基甲基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基) 苯基]-4-雌烯-3- 酮，

11  $\beta$ -(4-乙基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3- 酮，

(Z)-11  $\beta$ -(4-乙基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-4-雌烯-3- 酮，

(Z)-11  $\beta$ -[4-(2- 呋喃基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-4-雌烯-3- 酮，

11  $\beta$ -(4-乙基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ - 甲基-4- 雌烯-3- 酮，

(Z)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-11  $\beta$ -(4-甲基苯基)-4-雌烯-3- 酮，

(11  $\beta$ ,17  $\beta$ )-11- [4-(5-噻啶基) 苯基] 螺[ 雌-4- 烯-17,2' (3'II)-呋喃]-3-酮。

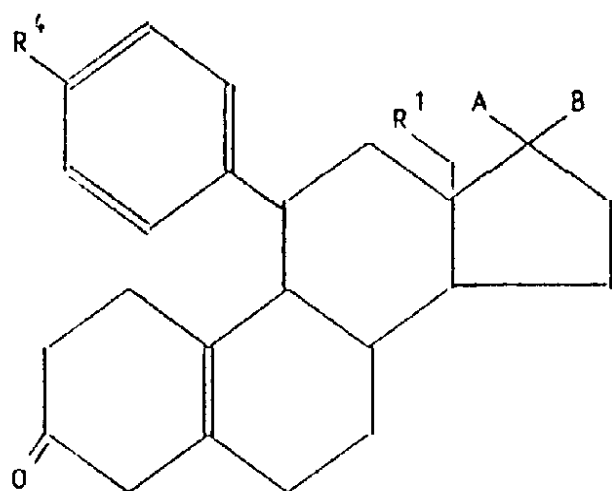
通式 I 的化合物涉及黄体酮竞争性拮抗物(抗促孕素)。除 $\Delta^4$   $\Delta^9$ -3- 氧- 发色团外，至不久前所知的全部甾类抗促孕素都优先具有取代的11  $\beta$ - 苯基(A.Belanger,D.Philibert und G. Teutsch,Steroids 37, 2742, 1981;D.Philibert,T.Ojasoo und J.P.Raynard,Endocrinology

10, 1850, 1977, EP-A 057115; G. Teutsch, T. Ojasoo und J. P. Raynand, J. Steroid Biochem., 31, 549, 1988)。

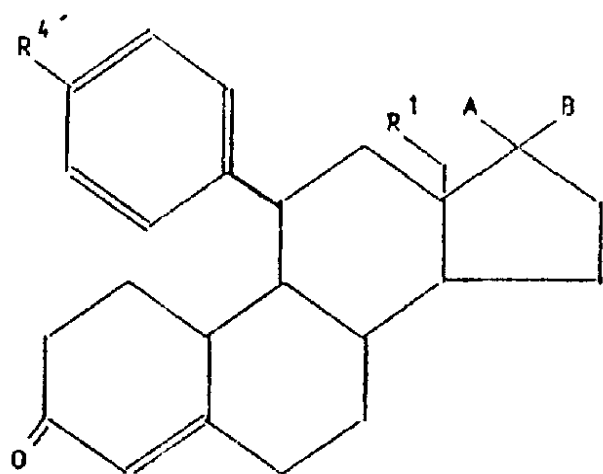
最近也发现了源于甾类的抗促孕素，其中出现了11  $\beta$ -芳环的9-C原子和一个邻位C原子之间的亚甲桥取代9,10-双键(EP-A 0283428)。显然11  $\beta$ -芳基起着促孕素转变为抗促孕素的作用。此外，至今还未能成功地制备出一种最相近于黄体酮的抗促孕素，即所谓“抗黄体酮”，这种抗黄体酮没有9,10-双键，而是除了11  $\beta$ -芳基外，具有“任意的”10  $\beta$ -取代基，例如氢原子。试图通过用稀无机酸进行短暂处理，使11  $\beta$ -[4-(取代基)-芳基]-17  $\beta$ -羟基-5(10)-雌烯-3-酮异构为具有4(5)-双键的相应化合物，然而毫无困难地实施这种异构的条件，即在11-未被取代的系列中将5(10)-上的双键移至4(5)-位上的条件全失败了(G. Neef, G. Sauer und R. Wiechert, Tet, Let., 24, 5205, 1983)。

但是现在已找到这些条件，从而出乎意料地能够成功地实现将5(10)-双键移至4(5)-位上。

在惰性溶剂中和加热条件下，用酸处理通式 II 的化合物，即可得到通式 I a 的化合物



(II),



(Ia),

式中 $R^1$ 和 $R^4$ 与式 I 相同,

$R^{4'}$  与 $R^4$  相同, 并且在所述严格的反应条件下是稳定的:

A 表示  $\beta$ - 羟基或残基 $R^2$ ;

B 表示  $\alpha$ - 氢原子,  $\alpha$ - 稳定的残基 $R^3$ , 或

A 和 B 共同表示羰基中的氧原子。

为了进行异构化, 最好加热至 $80-120^\circ\text{C}$ , 并且是在惰性溶剂如甲苯中进行反应。

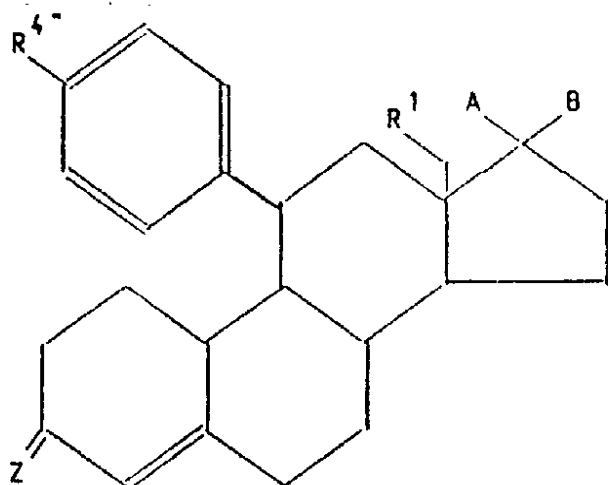
反应时间至少45分钟, 但需要时也可以进行24小时或更长时间。

所用的酸可以是无机酸, 也可以是有机酸, 有机酸中最好是对甲苯磺酸。

如果通式 II 起始化合物中的取代基 $R^4$ , A 和 B 能够受异构所需严格的反应条件, 那么通式 Ia 的化合物关系到通式 I 的最终产物。在这些反应条件下, 能够去除4 位碳原子上特殊的游离羟基。

但重要的是无论何种情况下, 都在异构化以后才在 C -17-原子上引入取代基 $R^2$ 和 $R^3$ , 并在 11  $\beta$ - 苯基的4 位上形成 $R^4$ 。

根据通式 I 化合物中最后所需的取代基 $R^2$ ,  $R^3$  和 $R^4$ , 在异构化以后, 按需要可在过渡金属催化剂存在下通过下列步骤制备通式 III 的化合物(其中 Z 为由酮缩二硫醇的被护酮基):



(III).

a) 在通式 I a 的化合物中, 当 A 为  $\beta$ -羟基和 B 为  $\alpha$ -氢原子时, 根据需要将 17-羟基氧化为 17-酮基, 和

b) 将 3-酮官能团转化为酮缩二硫醇, 把所有其他存在的酮基都进行缩酮, 但是也可以先进行步骤 b, 后进行步骤 a, 然后

c) 如果 3-酮缩硫醇的化合物中,  $R^1$  为甲氧基或羟基, 并且在最后所需要的通式 I 化合物中  $R^4$  不是甲氧基或羟基时, 则根据需要可在甲氧基化合物分解后, 将羟基化合物转化为烷基为  $C_1-C_4$ -烷基的相应的全氟烷基磺酸化合物, 并且由该化合物直接通过与  $R^{4''}$  为  $Sn(\text{烷基})_3$  或相应取代的硼化物  $R^{4''}-BL_2$  (L 表示羟基或烷基) (其中  $R^{4''}$  与通式 I 的  $R^4$  相同或为  $R^4$  的互变前体, 并且烷基为  $C_1-C_4$  取代的相应锡(三烷基)化合物反应, 也可间接通过在 IIB-苯基的 4 位上被锡(三烷基) (其中烷基为  $C_1-C_4$ ) 取代的由全氟烷基磺酸盐化合物与  $Sn_2$  烷基<sub>6</sub> 反应得到的化合物, 用  $R^{4''}$  为 Y (其中  $R^{4''}$  与通式 I 的  $R^4$  相同或为  $R^4$  的互变前体, Y 为离去基团尤以卤原子为佳, 以溴原子更佳) 的化合物进一步处理 II  $\beta$ -(4-三烷基甲锡烷基)-苯基化合物, 然后

d) 如果在最后所需要的通式 I 的化合物中, 在骨架的 C-17-原子上  $R^2$  和  $R^3$  不是羟基或氢原子, 或  $R^2$  和  $R^3$  不构成羰基氧, 则可按已知方法引入所需取代基  $R^2$  和  $R^3$ , 或者先进行步骤 d, 后再进行步骤 c, 在保护基团分解后, 根据需要将游离羟基烷基化或酰基化, 并按需要用盐酸胍将 3-酮

基转化为3-肟基 $\gt\text{N-OH}$ ,或将3-酮基转化为二氢化合物,以及制成药物上适宜的酸加成盐。

上述步骤a,b,c和d可按已知方法进行。

譬如用奥盆诺尔方法或用铬酸试剂(琼斯试剂)或铬酸-吡啶,将步骤a的羟基氧化为酮基。

作为3-酮官能团的保护基,可优先考虑1,2-亚乙基双硫基,它是在对甲苯磺酸存在下通过3-酮化合物与1,2-乙二硫醇反应引入甾族化合物3-C原子的。

先进行氧化后再引入保护基,还是先引入保护基后再进行氧化,两者均可选用。

反应步骤C用于在11 $\beta$ 苯环的对位上形成取代基 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^{4'}$ 。如果 $\text{R}^4$ 是一个不能经受严格的异构化条件的取代基,例如烯丙基或乙烯基,则该步骤必不可少。

形成上述取代基的起始化合物可用11 $\beta$ -(4-羟基苯基)化合物,它是由相应的甲氧基化合物用甲基硫醇钠在如二甲基甲酰胺-类溶液中进行醚裂得到的。

在碱存在下,如吡啶或4-(二甲基氨基)-吡啶,通过羟基化合物与全氟-( $\text{C}_7$ - $\text{C}_4$ )-烷基磺酸酐或-卤化物的反应,可以得到相应的11 $\beta$ -[4-(全氟磺酰氧基)苯基]化合物(P.J.Stang,M.Hanack und L.R.Subramanian,Synthesis 85,1982)。

在所述情况下,紧接着将11 $\beta$ -芳族化合物与 $\text{R}^{4''}$ -Sn(烷基)<sub>3</sub>或 $\text{R}^{4''}$ -BL<sub>2</sub>结合,可以采用两种方法,一种方法是在过渡金属催化反应中(优先用Pd<sup>+</sup>),基本上几乎同时通过所需取代基取代或在其前阶段除去全氟烷基磺酸盐离去基团(芳基与锡化合物结合: J.E.McMurry and S.Moharaj,Tetrahedron Letters,24,No. 27,S.2723-2726,1983;X.Lu und J.Zhu,Communications,S.726-727,1987;Q.-Y.Chen und Z.-Y.Yang,

Tetrahedron Letters 27, No.10, S.1171-1174, 1986; S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera und G. Ortar, Tetrahedron Letters, 27, No. 33, S. 3931-3934, 1986; A. M. Echavarren und J. K. Stille, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, S. 5478-5486; 与硼化物结合: Synthesis 936, 1984; Chem. Pharm. Bull., 33, 4755, -4763, 1985; J. Org. Chem., 49, 5237-5243, 1984; Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 3008-3010, 1988), 另一种方法是由全氟烷基磺酸盐化合物经中间的过渡金属的催化, 制取相应的三有机甲锡烷基化合物, 优先制取三正烷基甲锡烷基化合物 (J. K. Stille, Angew. Chem. 98, 1986, S. 504-519)。接着在反应釜中, 将其与卤原子, 最好是溴或碘取代的碳环或杂环芳族化合物反应 (Y. Yamamoto, Y. Azuma, H. Mitoh, Communications, S. 564-565, 1986; T. J. Bailey, Tetrahedron Letters, 27, No. 37, S. 4407-4410, 1986), 需要时该芳族化合物也可带其它取代基, 这就表明 11- 苯基进行了所需的取代或具有所需取代的前体。

这种与在 11  $\beta$ - 苯环的 4 位上与三氟甲磺酸盐基的留族化合物的大量反应, 已在 EP-A-0283428 中作过介绍。

游离羟基可按已知方法烷基化或酰基化。

二烷基胺可通过适当的氧化基, 如过氧化氢或过酸, 转化为所需的 N-氧化物 (参阅 Kontakte, 达姆施塔特, 1986, 3, S. 12)。

在 11  $\beta$ - 苯环带二烷基胺取代基的化合物可在非质子传递的溶剂中, 如二噁烷, 苯或甲苯, 并在高温条件下, 与溴化氰反应 (按 Braun 的胺分解, 这个方法类似于 Org. Reactions 7, 198, 1953, K. W. Bentley, Trchniques of Organic Chemistry 11, 773, 1963 和 Houben-Weyl, 5/4, 151, 1960 中所介绍的方法), 能够以高得率转化为相应的 (N- 氰基-N-烷基氨基芳基) 衍生物。

根据最终产物中最后所需的  $-N\begin{matrix} \nearrow N^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$ , 可按已知方法还原为相应的二烷基胺化合物 (例如用二异丁基氢化铝的甲苯溶液还原为 N-甲酰基-N-烷基氨基苯基中间产物后, 再用氢化铝锂还原) 或 N-H-N-烷基化合物 (例如

用氯化铝锂或用锂的氨溶液)。可根据需要,按文献记载的已知方法将最后所得化合物酰基化,然后可根据需要按已知方法用氯化铝锂,再还原为新的二烷基胺衍生物(参阅DE 3623038)。

最后在步骤D中,如果一开始 $R^2$ 就不含甲氧基或羟基, $R^3$ 不含氢原子,或 $R^2$ 和 $R^3$ 不共同构成羰基氧,那么就可在17-C原子上引入最后所需要的取代基 $R^2$ 和 $R^3$ 。进行这种引入的方法类似于文献中记载的方法(例如J.Fried, J.A.Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company, 1972, Vol. 1 und 2, Terpenoids and Steroids, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1-2),通过亲核加成到C-17酮上。

用通式 $MC=C-Y'$ 的金属化合物( $Y'$ 表示炔基保护基),例如三甲基甲硅烷基或叔丁基二甲基甲硅烷基,可引入 $R^3$ 的取代基 $-C=C-Y$ ( $Y$ 的含义同上)。

金属有机化合物也可就地形成并与17-酮反应。因此,在适当的溶剂中,并且在醇或氨的存在下,就能使乙炔和碱金属尤其是钾,钠或锂对17-酮发生作用。碱金属也可以一种甲基锂或丁基锂的形式起作用。特别适宜的溶剂是二烷基醚,四氢呋喃,二噁烷,苯和甲苯。

17位上的3-羟基丙炔、3-羟基丙烯或3-羟基丙烷的引入可通过17-酮与炔丙醇(3-羟基丙炔)的二价阴离子反应,例如与就地产生的炔丙醇二钾盐反应,生成17 $\alpha$ -(3-羟基丙炔-1-基)-17 $\beta$ -羟基衍生物,或与3-羟基丙炔的金属衍生物反应,例如与1-锂-3-(四氢吡喃-2'-基氧)-丙炔-1-基-1-化合物反应,生成17-[3-(四氢吡喃-2'-基氧)-丙炔-1-基]-17 $\beta$ -羟基衍生物,然后可将它们氢化为17-(3-羟丙基-或羟丙烯基)-17 $\beta$ -羟基化合物。氢化可在室温常压下,在加有贵金属铂或钯的溶剂中进行,如甲醇,乙醇,丙醇,四氢呋喃(THF)或乙酸酯。

按相应的方法,用炔丙醇的同系物引入同系的羟基炔烃,羟基烯烃

和羟基烷烃基团。

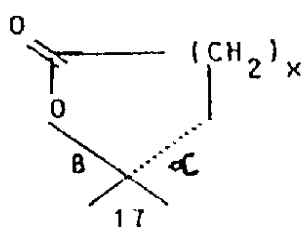
在羟丙烯基为Z 构型双键的化合物可通过用失活贵金属催化剂氢化炔键形成(J.Fried ,J.A.Edwards ,Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, S.134; 和H.O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, S.19)。可以考虑的失活贵金属催化剂, 例如有在胺存在下的10% 钯- 硫酸钡或加乙酸铅( II )的5%钯- 碳酸钙。在吸收等量的氢以后终止氢化。

在羟基丙烯基中为E 构型的双键化合物可按已知方法还原炔键形成。在文献中已有大量介绍将炔烃转化为交叉结构烯烃的方法, 例如用钠的氨溶液还原(J. Am. Chem. Soc. 63, 1941, 216), 用氨基钠的氨溶液还原(J. Chem. Soc. 1955, 3558), 用锂的低分子胺溶液还原(J. A. Chem. Soc. 77, 1955, 3378), 用甲硼烷还原(J. Am. Chem. Soc. 93, 1971, 3395 和94, 1972, 6560), 用二异丁基氢化铝和甲基锂还原(J. Am. Chem. Soc. 89, 1967, 5085), 尤其是用氢化铝锂/ 醇化物还原(J. Am. Chem. Soc. 89, 1967, 4245)。另一个方法是在水或溶于弱酸的二甲基甲酰胺存在下, 用硫酸铬( II )还原炔键(J. Am. Chem. Soc. 86. 1964, 4358), 一般说来, 还原是在氧化阶段的替换中, 通过过渡金属化合物的作用完成。

羟基烷烯的引入也可直接通过加入相应的金属羟基烷烯基化合物完成, 例如加入1-锂-3-(四氢吡喃-2'-基氧)-丙-1(E)-烯(J. Org. Chem. 40, 2265)或1-锂-3-(四氢吡喃-2'-基氧)-丙-1(Z)-烯(Synthesis 1981, 999)。同系物也同样可用这种方法引入。

17位上3-羟丙烷的引入同样可以直接通过17- 酮与3-卤代丙醇的金属衍生物反应, 此时羟基在金属化步骤中作为醇化物(Tetrahedron Letters 1978, 3013)或被护官能团(J. Org. Chem. 37, 1947), 得到17-(3-羟基丙基)-17  $\beta$ - 羟基- 化合物或末端羟基受保护的化合物。保护基例如有乙氧基乙基, 四氢吡喃基和甲氧基甲基。

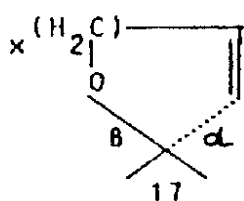
如果所需式 I 最终产物的  $R^2/R^3$  为下式:



$X=1$ 或 $2$

则可按已知方法采用琼斯试剂, 褐石, 铬酸吡啶鎓, 氯铬酸吡啶鎓, 铬酸吡啶或Fetizon 试剂碳酸银/ 硅藻土, 氧化17-(3-羟丙基)-或17-(4-羟丁基)化合物(Compt. rend. 267.1968.900)。

$R^2/R^3$  具有下式含义的式 I 的最终产物:



$X=1$ 或 $2$

则可通过相应的17-(3-羟丙-1-(Z)-烯基-或17-(4-羟丁-1-(Z)烯基-1- $\beta$ -羟基-离析物的闭环反应得到。在钨/ 活性炭接触中将不饱和的5或6环螺醚氢化为饱和的螺醚。

按已知方法由17-酮通过17-螺环氧化物或用HCN分解螺环氧化物(按Z.Chem.18.1978,259-260所述方法)形成17-氰甲基支链。

17-羟乙酰基支链的引入也可采用已知方法,例如在J.Org.Chem.(47,1982,2993-2995),Chem.Ber.(113,1984,1184)或美国专利US-4600538中所述方法。

游离羟基可按已知方法烷基化或酰基化。

如果需要也可按步骤d所述,先引入取代基 $R^2$ 和 $R^3$ ,再接着按步骤C所述形成取代基 $R^4$ ,视第二步的条件是先引入取代基还是先形成取代基而定。

还留存的保护基可按常规方法分解。

得到的X为氧原子的通式I化合物，如果需要，可在叔胺存在下和-20至+40℃温度条件下，通过与羟基胺盐酸化物转化为脞(式I的X为脞基N OH,羟基可以顺式稳定，也可以反式稳定)。适宜的叔碱例如有三甲胺，三乙胺，吡啶，N,N-二甲基氨基吡啶，1,5-二氮二环[4,3,0]壬-5烯(DBN)和1,8-二氮二环[5,4,0]十一-7-烯(DBU)，优先选用吡啶。

为去除3-氧基而得到X为2个氢原子的通式I的最终产物例如可按DE-A-2805490中所述方法，通过还原分解酮缩硫醇来完成。

通式I的新化合物及其药物上适宜的酸加成盐都是非常有意义的药物，对促孕素受体有很强的亲和力，并且具有很高的抗促孕素和抗糖皮质激素以及抗盐皮质激素和抗雄性激素的性质。这些重要的生物活性可以用于医学目的。

这种具有显着抗促孕素活性的活性物质适宜于促使流产，因为它们排除受体保持妊娠所必须的黄体酮。因此，从用于控制性交后受孕能力的角度来看，具有很重要的意义。此外，新化合物还可用于治疗子宫内膜疾病。

上述活性物质还可用于治疗激素失调，闭经和引产。

此外，它们还可用于治疗由激素引起的癌症。

本发明通式I的化合物及其药物上适宜的酸加成盐还具有抗糖皮质激素活性，因此可用作治疗由皮质素诱发的障碍(青光眼)和防治长期用糖皮质激素治疗引起的副作用(柯兴氏综合症)的药物。上述活性物质也可用于防治由于糖皮质激素分泌过多引起的障碍，主要是肥胖症，动脉硬化，高血压，骨质疏松，糖尿病和失眠症。

本发明通式I的化合物及其药物上适宜的酸加成盐，具有抗雄激素活性，可用于治疗肥大症和前列腺癌，还可用于特殊治疗妇女雄激素征

状：病理性产生毛发(多毛症),由于雄性激素产生的脱发症以及痤疮和皮脂溢患者的皮质腺功能不断提高,对治疗这些病症都能产生有利的影响。

本发明还涉及以通式 I 的化合物及其药物上适宜的酸加成盐为基础的药物,需要时可与常规的助剂和载体物质合用。

本发明化合物及其盐可按已知配制方法,制成经肠道的,经皮的,不经肠道的,或局部使用的各种药物制剂。可制成片剂,糖衣丸,胶囊,颗粒剂,栓剂,移植小丸,无菌注射水溶液或油剂,悬浮液或乳剂,软膏剂,乳膏剂和凝胶剂。

上述活性物质可与药典中常规助剂相混合,例如阿拉伯胶,滑石,淀粉,甘露醇,甲基纤维素,乳糖,如Tweens<sup>®</sup>或Myrj<sup>®</sup>一类表面活性剂,硬脂酸镁,水或非水载体,石蜡衍生物,湿润剂,分散剂,乳化剂,防腐剂 and 矫味芳香剂(例如香精油)。

本发明还涉及至少含有一种本发明化合物或其药物上适宜的酸加成盐作为活性组分的药物组合物。作为本发明产物的酸加成盐,尤其可使用氢氯化物和甲磺酸盐。剂量单位约含1-100mg 活性物质。本发明化合物的人用剂量每天约1-1000mg。

流产效果作为测定抗孕激素活性的标准。

在约200g重的雌鼠上进行了试验。在动物交配后,通过精子存在阴道涂片中,证明怀孕开始。证明精子已在阴道上的那一天定为怀孕天数1(=d1p.c)。

在胚囊营巢d5p.c.至d7p.c.后,用需要进行试验的各化合物或溶剂进行动物处理。在d9p.c.,将动物杀死,观察子宫中的植入体和吸收部位。将所有子宫都拍成照片。缺失植入体的、病态的、出血的、以至异常的营巢都确定为流产。

将试验物质溶于苯甲酸苄酯-蓖麻油混合物(比例1:4)。每个单剂

量的赋形剂的用量为0.2ml,皮下用药。

通过化合物A至D与欧洲专利0057115所述化合物F在流产作用上的比较,本发明化合物的优点非常明显。对比化合物F(=Ru486)与化合物A的区别仅在于多了一个9(10)双键。

下表所列化合物为:

A:11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮

B:(Z)-11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮

C:(Z)-11  $\beta$ -(4-乙酰苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮

D:(Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮

E:(Z)-4'-[17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-3-氧-4-雌烯-11  $\beta$ -基][1,1'-二苯基]-4-脞

F:11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4,9(10)-雌烯-3-酮。

#### 怀孕老鼠的流产试验

(在d5p.c.至d7p.c.进行处理,在d9p.c.进行尸体解剖)

化合物	剂量 (mg/动物/天,皮下)	流产	
		n流产/n总流产	%
A	3,0	4/4	(100)
	1,0	4/4	(100)
	0,3	3/4	(75)
B	3,0	4/4	(100)
	1,0	4/4	(100)
	0,3	4/4	(100)

C	3,0	4/4	(100)
	1,0	4/4	(100)
	0,3	4/4	(100)
	0,1	4/4	(100)
D	3,0	4/4	(100)
	1,0	4/4	(100)
	0,3	4/4	(100)
E	3.0	4/4	(100)
	1.0	4/4	(100)
	0.3	4/4	(100)
	0.1	4/4	(100)
F	3.0	4/4	(100)
	1,0	2/4	( 50)
	0,3	0/4	( 0)
对照溶剂0.2ml	-	0/5	( 0)

苯甲酸苄酯/ 蓖

麻油(1:4)

n=4 只老鼠

通式Ⅱ所需中间产物按如下方法制备。

按EP-A-0110434或EP-A-0127864所述方法，制备全部合成所必需的原料化合物A:3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ - 环氧-雌-9(11)- 烯-17 $\beta$ - 醇。

R<sup>4</sup> = -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 的化合物11 $\beta$ -[4-( 二甲基氨基) 苄基]-17 $\beta$ - 羟基-17 $\alpha$ -(1-丙炔基)-5(10)-雌烯-3- 酮(1M)系通式Ⅱ的代表性化合物。

在如前所述的条件下，在合成步骤1L 中采用另一种亲核试剂作为丙炔，也可引入本发明的其他残基R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup>。

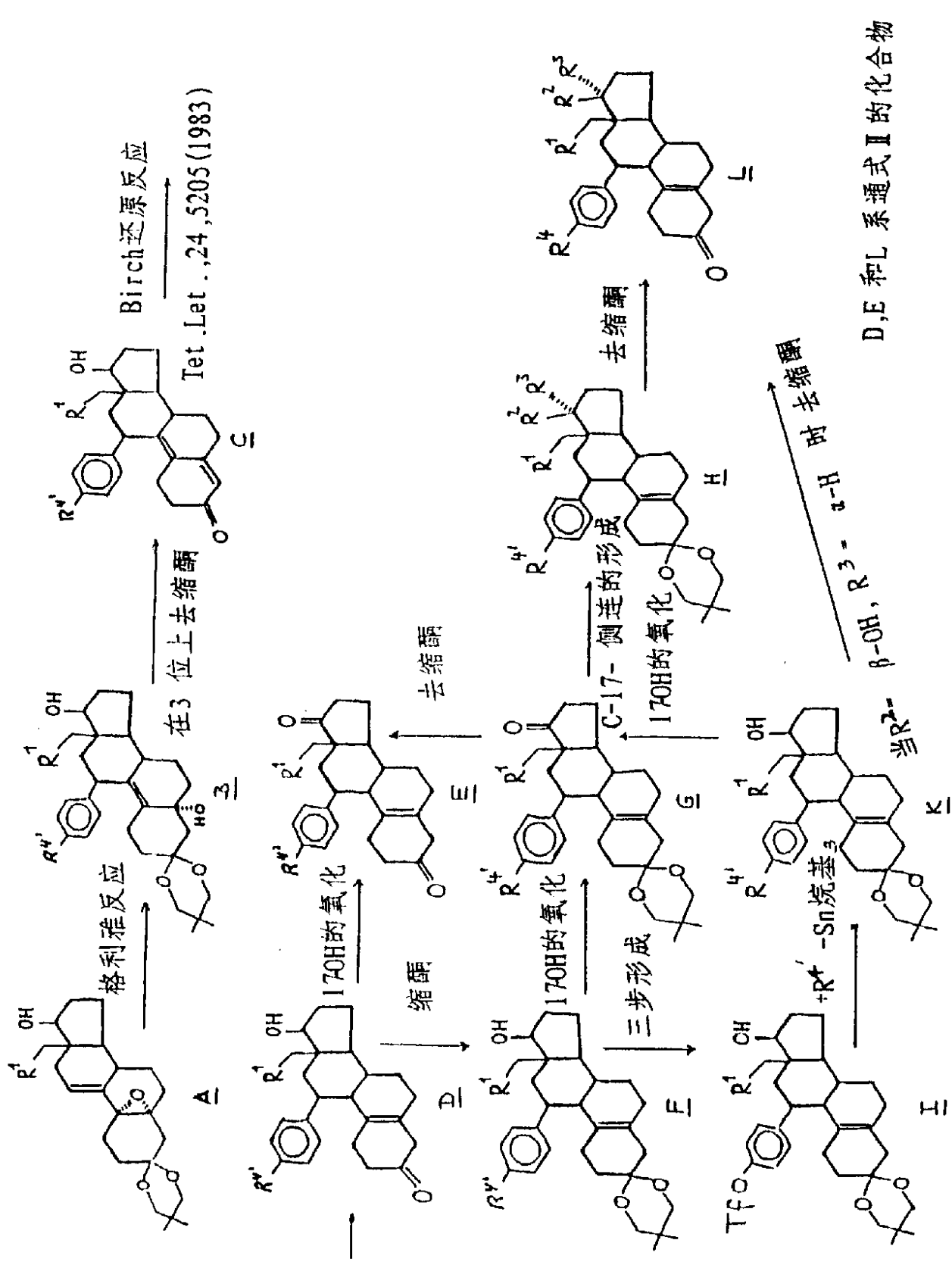
在实施例2中，给出了3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-10 $\beta$ ,11 $\beta$ -(5-甲氧基-0-亚苯基硫)-雌烷-5 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -二醇的制备方法。如实施例I所述，需要时，在类似于实施步骤IL条件下采用其他亲核试剂作为丙炔，可得到R<sup>1'</sup>为甲氧基的通式II的化合物。

按如下所述的反应路线，可制备通式II的其他原料化合物(取代基R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>,R<sup>3</sup>,R<sup>4'</sup>和R<sup>4</sup>的含义与各通式中的相同)：

化合物D,E和L涉及通式II的化合物。

反应步骤F $\rightarrow$ I是制备R<sup>4'</sup>为羟基的一些化合物，这个基团可通过分解相应的甲醚来引入。

步骤F $\rightarrow$ I和I $\rightarrow$ K类似于在异构化后形成的三步图，在11 $\beta$ -芳基的4位上进行结合。



以下的实施例除另有说明外，均用硅胶柱层析进行纯化，所用洗脱剂是己烷/乙酸乙酯，需要时用高极性混合物。

### 实施例1

11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)-苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮(1N)

A. 10  $\beta$ -[3-(氨基苯基)硫]-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-9(11)-雌烯-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ -二醇(1A)

将750mg 3-巯基苯胺溶于5ml 无水THF中，在-40  $^{\circ}\text{C}$ 下加入3.73ml 1.6mol正丁基的己烷溶液。移开冷却装置，搅拌30分钟，再滴加500mg 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-5  $\alpha$ , 10  $\alpha$ -环氧-雌-9(11)-烯-17  $\beta$ -醇的无水THF(4ml)溶液，保持在0  $^{\circ}\text{C}$ 条件下，接着再在室温下搅拌2小时。加入15ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 饱和溶液于反应混合物中，用乙酸乙酯提取，用水洗涤有机相，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，真空抽去溶剂，柱层析后得到484mg 1A，泡沫状。

B. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-10  $\beta$ -[[3-(甲酰氨基)苯基]硫]-9(11)-雌烯-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ -二醇(1b)

将0.4ml 乙酐和0.17ml甲酸混合，在室温和氩气氛下搅拌15分钟，再加1.0g 1A的吡啶(p.a.5ml)溶液，在室温和氩气氛下搅拌2小时。

接着将反应混合物置于乙酸乙酯中，用 $\text{NaHCO}_3$ 溶液摇动至pH8左右，用水洗涤，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，在旋转蒸发器上浓缩。

柱层析后得到935mg 1B，泡沫状。

C. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-10  $\beta$ -[[3-(甲基氨基)-苯基]硫]-9(11)-雌烯-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ -二醇(1C)

将9.4g 1B和2.5g氯化铝锂在400ml 无水THF中，于80  $^{\circ}\text{C}$ 和氩气氛下回流加热1小时。

接着用水水解过量的氢化铝锂，并用乙酸乙酯稀释，分离有机相，用水洗涤，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，在旋转蒸发器上蒸去溶剂。

柱层析后得到8.4g 1C,泡沫状。

D.3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-10  $\beta$ -[[3-(N-甲酰-N-甲基氨基)-苯基]硫]-9(11)-雌烯-5  $\alpha$ ,17  $\beta$ - 二醇(1D)

按实施例1B进行处理。

用量:8.6g 1C,3.39ml 乙醚,1.4ml甲酸,45ml 吡啶(p.a.)。

柱层析后得到6.0g 1D,泡沫状。

E.10  $\beta$ -[[3-(二甲基氨基)苯基]硫]-3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-9(11)- 雌烯-5  $\alpha$ ,17  $\beta$ - 二醇(1E)

将3.95g 1D溶于150ml 无水THF 中，在0  $^{\circ}\text{C}$ 和氩气氛下加入1.46ml 10mol甲硼烷甲硫醚的THF 溶液。在室温下搅拌2.5 小时。在0  $^{\circ}\text{C}$ 下缓慢加入4ml 甲醇，在空气中静置过夜。然后用水和乙酸乙酯稀释，分离有机相，用水洗涤，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，真空浓缩。柱层析后得到3.6g 1E,泡沫状。

F. 10  $\beta$ -[[2- 溴-5-(二甲基氨基)苯基]硫]-3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-9(11)- 雌烯-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ - 二醇(1F)

将5g 1E 溶于200ml  $\text{CCl}_4$ ，在0  $^{\circ}\text{C}$ 下加入1.65gN- 溴丁二酰亚胺，并在0  $^{\circ}\text{C}$ 和氩气氛下搅拌2 小时。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释反应混合物，加入 $\text{NaHCO}_3$ 饱和溶液，用水洗涤有机相，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，在旋转蒸发器蒸除溶剂。

柱层析后得到2.7g 1F,泡沫状。

G.10  $\beta$ ,11  $\beta$ -[5-(二甲基氨基)-0-亚苯基硫]-3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)雌烷-5  $\alpha$ ,17  $\beta$ - 二醇(1G)

将1.7g 1F,1.15ml三正丁基氢化锡和30mg偶氮二异丁腈于115ml 甲苯(p.a.)中，在氩气氛和300 瓦炽热灯光照条件下回流搅拌1 小时。

柱层析后得到675mg 1G, 泡沫状。

H.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)-2-(甲硫基)-苯基]-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(1H)

300ml 氨溶液凝缩在-70 °C 冷却瓶中, 在-70 °C 下滴加7.23g 1G的无水四氢呋喃(50ml)溶液, 再分次加入521mg 锂, 在保护气体和同样温度下搅拌3 小时。滴加1.5ml 叔丁醇, 再搅拌2 小时。加1.5ml 甲基碘后, 加温至室温, 用水稀释。混合物用乙酸乙酯提取, 用水洗涤有机相, 经硫酸钠干燥, 真空蒸发, 残留物经柱层析后得到4.34g 1H, 白色泡沫状。

I.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)-苯基]-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(1I)

4 碎片阮内镍用甲醇洗涤5 次, 加4.30g 1H的甲醇(200ml) 溶液。反应混合物在保护气体和室温条件下搅拌16小时, 去溶液, 残留物用甲醇洗涤2 次, 再用二氯甲烷洗涤3 次, 合并溶液, 用玻璃料吸去溶液, 真空浓缩, 残留物经柱层析后得到2.35g 1I, 白色泡沫状。

K.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基) 苯基]-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-5(10)-雌烯-17-酮(1K)

将2.3g 1I, 2.45ml 环己烷和350mg 三异丙醇铝的甲苯(50ml)溶液在保护气体下于水分离器中煮14小时, 反应混合物冷却后加水, 用乙酸乙酯提取, 有机相用氯化钠饱和溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。残留物用氧化铝(中性, III级)层析, 并用己烷/乙酸乙酯混合物洗脱, 得到2.16g 1K, 白色泡沫状。

L.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基) 苯基]-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(1L)

在0 °C 下, 在1 小时内将丙炔引入75ml 无水四氢呋喃, 使之饱和, 然后在0 °C 下滴加16ml 15% 丁基锂的己烷溶液, 在保护气体下搅拌1 小

时，滴加2.1g 1K 溶液后，在室温下搅拌20小时，加水，用乙酸乙酯提取，合并有机相，用氯化钠饱和溶液洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩，残留物用氧化铝（中性，Ⅲ级）层析，用己烷/乙酸乙酯洗脱，得到2.13g 1L，白色泡沫状。

M.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-5(10)-雌烯-3-酮(1M)

将2.11g 1L溶于100ml 丙酮中，加入 17ml 4n盐酸水溶液，在保护气体和室温下搅拌30分钟。反应液用碳酸氢钠饱和溶液中和，并用乙酸乙酯提取。合并有机相，用氯化钠饱和溶液洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。残留物经柱层析后得到1.59g 1M，白色泡沫状。

N.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮(1N)

将509mg 对甲苯磺酸于95ml 甲苯中，在保护气体下加热煮沸。快速加入1.05g 1M的甲苯(5ml)溶液，在110 °C下搅拌45分钟，加入几滴三乙胺，冷却后用碳酸氢钠溶液洗涤，有机相用硫酸钠干燥，真空干燥。柱层析后得到223mg 命题化合物1N，白色泡沫状。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.27 ppm(2H, d  $J=8\text{Hz}$ , 芳族); 6.67 ppm(2H, d  $J=8\text{Hz}$ , 芳族); 5.85 ppm(1H, s 宽, H-4); 3.33 ppm(1H, dd b 宽  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ , H11); 2.94 ppm(6H, s, H-NCH<sub>3</sub>); 1.89 ppm(3H, s, H-CH<sub>3</sub>-C $\equiv$ C-); 0.67 ppm(3H, s, H-18).  
 $[\alpha]_D^{20} = 17.0^\circ (\text{CHCl}_3; c=0.505)$ .

化合物1I也可按下述方法制备:

将1.66g 2,2-二甲基-1,3-丙二醇、0.87ml 三甲氧基甲烷和150mg 对甲苯磺酸加入到2.5g的11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-5(10)-雌烯-3-酮(制备方法参阅Tet.Let 24,5205,1983)的二氯甲烷(18ml)溶液中。反应混合物在保护气体和室温下搅拌14小时，用二氯甲

烷稀释，并用碳酸氢钠洗涤，水相用二氯甲烷提取。合并有机相，经硫酸钠干燥，真空浓缩。残留物经柱层析后得到2.32g, 11。

### 实施例2

3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-10  $\beta$ , 11  $\beta$ -(5-甲氧基-0-亚苯硫基)-雌烯-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ -二醇(2B)的制备

A. 10  $\beta$ -[(2-溴-5-甲氧基苯基)硫]-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-9(11)-雌烯-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ -二醇(2A)

按实施例1A所述步骤进行。

用量: 12.73g 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-5  $\alpha$ , 10  $\alpha$ -环氧-雌-9(11)-烯-17  $\beta$ -醇于100ml 无水四氢呋喃中, 22.3g 2-溴-5-甲氧基苯硫酚于182ml 无水四氢呋喃中, 40ml 2.5mol 丁基锂正己烷溶液。

柱层析后得到17.99g 2A, 熔点117-119  $^{\circ}\text{C}$ 。

B. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-10  $\beta$ , 11  $\beta$ -(5-甲氧基-0-亚苯硫基)-雌烷-5  $\alpha$ , 17  $\beta$ -二醇(2B)

按实施例1G步骤进行。

产量: 1.09g 2B, 熔点95-97  $^{\circ}\text{C}$ 。

### 实施例3

11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3-酮(3E)的制备

A. 11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-4-雌烯-3-酮(3A)

将2.7g 11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-5(10)-雌烯-3-酮(参阅Tet. Let. 24, 5205, 1983方法制备)的二氯甲烷(270ml)溶液与3.91g 对甲苯磺酸, 在保护气体下, 以一天的时间加热煮沸, 加几滴三乙胺。冷却后用碳酸氢钠溶液洗涤, 有机相经硫酸钠干燥, 真空浓缩。柱层析后得到1.85g 3A, 白色泡沫状。

B.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇(3B)

将0.11ml 1,2-乙二硫醇和3.62mg对甲苯磺酸加到500mg 3A的冰醋酸(5ml)溶液中,反应混合物在室温和保护气体下搅拌1小时,然后用2n苛性钠水溶液碱化。水相用乙酸乙酯提取,合并有机相,用碳酸氢钠饱和溶液洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到399mg 3B。

C.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-4-雌烯-17-酮(3C)

将390mg 3B,0.42ml 环己酮和76mg三异丙醇铝的甲苯(10ml)溶液,在保护气体下,在水分离器上煮30小时。冷却后加水,用乙酸乙酯提取。有机相用氯化钠饱和溶液洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩,柱层析后得到330mg 3C,白色泡沫状。

D.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-17  $\alpha$ -[3-[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]-1-丙炔基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇(3D)

在0 °C下,将3.66ml 15%的丁基锂己烷溶液加到0.89ml 2-(2-丙炔氧基)四氢-2H-吡喃的四氢呋喃(30ml)溶液中,在0 °C和保护气体下搅拌30分钟。在同样温度下,滴加280mg 3C的四氢呋喃(10ml)溶液。然后在0 °C下搅拌2小时,加氯化铵溶液,用乙酸乙酯提取。合并有机相,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到328mg 3D,白色泡沫状。

E.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮(3E)

将300mg 3D和2.21g 二羟乙酸水合物溶于18ml冰醋酸中,反应混合物在保护气体和室温下搅拌1.5分钟,加2.1ml的4n盐酸水溶液,再搅拌10分钟。用碳酸氢钠溶液中和,用乙酸乙酯提取。合并有机相,用氯化钠溶液洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到135mg 3E。

由乙酸乙酯/己烷结晶后，得到112mg 所述化合物，熔点142-145 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +4.0$  °C (CHCl<sub>3</sub>, C=1.000)。

F.11  $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1Z-丙烯基)-4-雌烯-3-酮(3F)

78mg 3E 的乙醇(2ml)和吡啶(2ml)溶液在13mg 10%pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂存在下氢化3小时。反应混合物通过硅藻土吸出，再用乙醇和二氯甲烷洗涤，过滤物真空浓缩，残留物经硅胶层析并用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱，分离得到63mg 3F, 白色泡沫状。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 7.27 ppm (2H, d J=9Hz, H-芳族); 6.67 ppm (2H, d J=9Hz, H-芳族); 5.78 ppm (1H, s, 宽, H-4); 5.68 ppm (1H, ddd J=12.5Hz, J=5.0Hz, J=4.5Hz, H-CH=); 5.63 ppm (1H, d J=12.5Hz, H-CH=); 4.32 ppm (1H, dd J=13.0Hz, J=5.0Hz); 3.28 ppm (1H, dd, 宽, J=6.0Hz, J=5.0Hz, H-11); 2.92 ppm (6H, s, H-NCH<sub>3</sub>); 0.71 ppm (3H, s, H-18)。

#### 实施例4

11  $\beta$ -(4-乙酰苯基)-17  $\beta$ -羟基-4-雌烯-3-酮(4K)的制备

A. 17  $\beta$ -羟基-11  $\beta$ -(4-羟苯基)-5(10)-雌烯-3-酮(4A)

将3.27g 甲硫醇钠加到5g 17-羟基-11  $\beta$ -(4-甲氧基苯基)-5(10)-雌烯-3-酮(参阅Tet. Let. 24, 5205, 1983方法制备)的无水N,N-二甲基甲酰胺(50ml)的溶液中，反应混合物在160 °C下搅拌90分钟。冷却后用水稀释，用乙酸乙酯提取，有机相用碳酸氢钠饱和溶液洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。柱层析后得到4.29g 4A, 白色泡沫状。

B. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -(4-羟苯基)-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(4B)

4.2g 4A、1.72g 2,2-二甲基-1,3-丙二醇、1.5ml 三甲氧基甲烷

和250mg 对甲苯磺酸的二氯甲烷(40ml)溶液,在保护气体和室温条件下搅拌14小时,加入碳酸氢钠饱和溶液,水相用二氯甲烷提取,合并有机相,用硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到3.25g 4B,白色泡沫状。

C.3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -[4-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧]苯基]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(4C)

在-78 °C和保护气体下,将1.86ml三氟甲磺酸酐的二氯甲烷(10ml)溶液滴加到3.2g 4B和4.75g 4-(二甲基氨基)-吡啶的二氯甲烷(100ml)溶液中,在-78 °C下搅拌2小时,倒入碳酸氢钠饱和溶液,水相用二氯甲烷提取,合并有机相,用水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到2.9g 4C,白色泡沫状。

D.11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(4D)

在2.84g 4C的N,N-二甲基甲酰胺(35ml)溶液中加入393mg 氯化锂,在保护气体和室温条件下搅拌15分钟,再加277mg 四(三苯膦)钨(0)和1.7ml(1-乙氧基乙烯基)三丁基锡烷。反应混合物在110 °C下搅拌3小时,冷却后用120ml 乙酸乙酯稀释,再用硅藻土吸去。过滤物用氯化钠饱和溶液洗涤4次,经硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到1.79g 4D,白色泡沫状。

E.11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ -羟基-5(10)-雌烯-3-酮(4E)

将1.7g 4D溶于100ml 丙酮,加5.4ml 4n盐酸水溶液,在保护气体和室温下搅拌一小时,用碳酸氢钠饱和溶液中和反应混合物,用乙酸乙酯提取。合并有机相,用氯化钠饱和溶液洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到1.31g 4E,白色泡沫状。

F.11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ -羟基-4-雌烯-3-酮(4F)

485mg 对甲苯磺酸的甲苯(100ml)溶液在保护气体下加热至90 °C。500mg 4E溶于5ml 甲苯后快速加入,反应混合物在90 °C下搅拌1小时,

冷却后加入碳酸氢钠饱和溶液。水相用乙酸乙酯提取。合并有机相，经硫酸钠干燥，真空浓缩。残留物用硅胶层析，乙酸乙酯/己烷洗脱，得到目标化合物4F 239mg，白色泡沫状。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.90 ppm (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H-芳族); 7.54 ppm (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ , H-芳族); 5.87 ppm (1H, s, H-4); 3.61 ppm (1H, dd, 宽峰,  $J=9.0\text{Hz}$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ , H-17); 3.42 ppm (1H, dd, 宽峰,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ , H-11); 2.61 ppm (3H, s, H-Ac); 0.52 ppm (3H, s, H-18).

11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮(4K)的制备

G. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -[4-(2-甲基-1,3-二硫戊环-2-基)苯基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇(4G)

将0.90ml 1,2-乙二硫醇和 1.18g对甲苯磺酸加到2.12g 4F的冰醋酸(40ml)溶液中，反应混合物在保护气体和室温条件下搅拌5小时，然后用2M苛性钠水溶液使其碱化。水相用乙酸乙酯提取，合并有机相，用碳酸氢钠饱和溶液洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。将原料产品溶于80ml二氯甲烷和160ml乙醇，与1.49g固体碳酸钾一起回流加热6小时，冷却过滤溶液后合并。柱层析后得到2.02g 4G，白色泡沫状。

H. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -[4-(2-甲基-1,3-二硫戊环-2-基)苯基]-4-雌烯-17-酮(4H)

按3C所述方法，由1.95g 4G和2.42ml环己酮及438mg三异丙醇铝的甲苯(35ml)溶液，制取1.81g的4H。

IR(KBr):  $1740\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

I. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -[4-(2-甲基-1,3-二硫戊环

-2-基)苯基]-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-17  $\beta$ -醇(4I)

按1L所述方法,由763mg 4H和5.8ml 15% 丁基锂的己烷溶液于50ml 由丙炔饱和的四氢吡喃中,制取779mg 的4I。

IR(KBr): 2240  $\text{cm}^{-1}$  (C=C)。

K.11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮(4K)

将1.28g N-氯代琥珀酰亚胺和1.83g 硝酸银(I)置于50ml 乙腈/水混合物(8:2)中。在室温和保护气体下,迅速均匀地滴加700mg 4I于3ml 丙酮和2ml 乙腈溶液。15分钟后,先后依次加入亚硫酸钠饱和溶液,碳酸钠饱和溶液,氯化钠饱和溶液和二氯甲烷。混合物经硅藻土过滤,硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到238mg 命题化合物4K,淡黄色泡沫状。

IR(KBr): 2235  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1678  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.90 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 7.54 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 5.88 ppm (1H,s 宽,H-4); 3.48 ppm (1H,dd' 宽 J=6,5 Hz, J=6,0 Hz,H-11); 2.80 ppm (1H,m,H-10); 2.60 ppm (3H,s,H-Ac); 1.89 ppm (3H,s,H-CH<sub>3</sub>-C $\equiv$ C-); 0.59 ppm (3H,s,H-18)。

### 实施例5

(Z)-11  $\beta$ -(4-乙酰基苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮(5C)的制备

A. 3,3-(1,2-亚乙基双(硫))-11  $\beta$ -[4-(2-甲基-1,3-二硫戊环-2-基)苯基]-17  $\alpha$ -[3-[四氢-2H-吡喃-2-基)氧]-1-丙炔基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇(5A)

按3D所述,由1.0g 4H和2.74ml 2-(2-丙炔基氧)四氢-2H-吡喃和

11.3 ml 15% 的丁基锂己烷溶液于120ml 四氢呋喃中，制取1.19g 5A。

B.11  $\beta$ - (4- 乙酰基苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙炔基)-4-雌烯-3- 酮 (5B)

按4K所述，将1.73g 5A与2.71g N-氯代琥珀酰亚胺、3.87g 硝酸银 ( I ) 的丙酮(10ml)溶液、24ml和96ml乙腈反应。在60℃下，原料产物与127mg 对甲苯磺酸吡啶鎓的含水乙醇(15ml)溶液搅拌2 小时。溶液蒸发至一半体积时，用乙酸乙酯稀释，用氯化钠半饱和溶液和水洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。柱层析后得到265mg 5B，浅黄色泡沫状。

IR(KBr): 2235  $\text{cm}^{-1}$  (C≡C), 1678 $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1665 $\text{cm}^{-1}$  (C-O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.91 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族 ); 7.54 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族 ); 5.88 ppm (1H,s 宽 ,H-4); 4.37 ppm (2H,s 宽 ,H-CH<sub>2</sub>OH); 3.48 ppm (1H,dd 宽 J=6.0 Hz , J=5.0 Hz,H-11); 2.81 ppm (1H,m,H-10); 2.61 ppm (3H,s,H-Ac); 0.62 ppm (3H,s,H-18)。

C. (Z)-11  $\beta$ - (4-乙酰苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-4-雌烯-3- 酮 (5C)

按3F所述方法,245mg 5B 用60mg 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(4ml)和乙醇(4ml) 溶液氢化，硅胶层析后得到170mg 命题化合物5C，由二氯甲烷/ 二异丙醚结晶后得到146mg 5C，浅黄色晶体。

熔点: 225-230 °C,  $[\alpha]_D^{22} = +76.4$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.500)。

IR(KBr) : 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C-O)。

### 实施例6

11  $\beta$ -[4-( 二甲基氨基) 苯基]-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-17  $\beta$ -醇(6C)的制备

A.11  $\beta$ -[4-( 二甲基氨基) 苯基]-4-雌烯-17  $\beta$ - 醇 (6A)

将120ml 氨溶液凝缩在-75 °C冷却瓶中，加入91mg 锂。20分钟后，滴加770mg 3B 的四氢呋喃(4ml) 溶液，分批加入182mg 锂，在-75 °C下搅拌2 小时，再滴加9ml 乙醇。沉淀物在室温下静置过夜，然后用水稀释后，用乙酸乙酯提取，有机相用氯化钠饱和溶液洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩，残留物经硅胶层析后得到350mg 6A，白色泡沫状。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$   $\delta$ : 7.27 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 6.63 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 5.40 ppm (1H,s 宽,H-4); 3.51 ppm (1H,dd 宽: J=9 Hz, J=6 Hz,H-17); 3.22 ppm (1H,dd 宽: J=6 Hz, J=5 Hz,H-11); 2.91 ppm (6H,s,H-NCH<sub>3</sub>); 2.46 ppm (1H,m,H-10); 0.50 ppm (3H,s,H-18).

### B.11 $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-4-雌烯-17-酮 (6B)

按3C所述方法，由327mg 6A与400  $\mu\text{l}$  环己酮和409mg 三异丙醇铝的甲苯(10ml)溶液，制取225mg 6B。

IR(KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2)$   $\delta$ : 7.28 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 6.64 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 5.43 ppm (1H,s 宽,H-4); 3.29 ppm (1H,dd 宽: J=5.5 Hz, J=5 Hz,H-11); 2.91 ppm (6H,s,H-NCH<sub>3</sub>); 2.50 ppm (1H,m,H-10); 0.63 ppm (3H,s,H-18).

### C.11 $\beta$ -[4-(二甲基氨基)苯基]-17 $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-17 $\beta$ -醇 (6C)

按1L所述方法，由215mg 6B与2.1ml 15% 丁基锂的己烷溶液于20ml 丙炔饱和的四氢呋喃中，制取207mg 6C。由戊烷/乙酸乙酯结晶得到168mg 所述化合物。

熔点: 187 °C,  $[\alpha]_D^{22} = -28.3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , C=0.505)。

IR(KBr): 2240  $\text{cm}^{-1}$  (C=C)。

## 实施例7

(Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (7I) 的制备

A. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇 (17A)和

B. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -(4-乙苯基)-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇 (7B)

在保护气体下, 将747mg 二乙基(3-吡啶基)甲硼烷(Aldrich)、392mg 氯化锂, 6ml 2M 碳酸钠溶液和267mg 四(三苯膦)钯(0)加到2.71g 4C的甲苯(40ml)和乙醇(18ml)溶液中。将该混合物在95 $^{\circ}$ C加热二小时, 冷却后在乙酸乙酯中吸收。有机相用氯化钠饱和溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。柱层析后得到1.94g 7A和171mg 7B。

C. 17  $\beta$ -羟基-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-5(10)-雌烯-3-酮 (7C)

按4E所述方法, 由1.9g 7A与7ml 4M含水盐酸的丙酮(150ml)溶液中, 得到1.07g 7C。

D. 17  $\beta$ -羟基-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (7D)

将1.06g 7C溶于20ml三氯甲烷, 在保护气体下, 加入944mg 对甲苯磺酸, 回流加热3小时。溶液冷却后, 加入几滴三乙胺, 用二氯甲烷稀释, 并用氯化钠饱和溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空蒸发, 硅胶层析后得到644mg (7D)。

IR(KBr): 1667 $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.87 ppm (1H, d 宽,  $J=2$  Hz, H-Py2); 8.58 ppm (1H, dd 宽,  $J=5,0$  Hz,  $J=2$  Hz, H-Py6); 7.89 ppm (1H, ddd  $J=8$  Hz,  $J=2$  Hz,  $J=2$  Hz, H-Py4); 7.54 ppm (4H, m, H-芳族); 7.37 ppm (1H, dd 宽,  $J=8$  Hz,  $J=5,0$  Hz, H-Py5); 5.88 ppm (1H, s 宽, H-4); 3.61 ppm (1H, dd 宽,  $J=9,0$  Hz,  $J=7,0$  Hz, H-17); 3.40 ppm (1H, dd 宽,  $J=6,0$  Hz,  $J=5,0$  Hz, H-11); 2.86 ppm (1H, m, H-10); 0.58 ppm (3H, s, H-18)。

E.3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇 (7E)

按4G所述方法,由629mg 7D与123  $\mu$ l 1,2-乙二硫醇和419mg 对甲苯磺酸的冰醋酸(6ml)溶液和203mg 碳酸钾的二氯甲烷(8ml)和甲醇(45ml)溶液,制取569mg (7E)。

F.3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-17  $\beta$ -酮 (7F)。

按3C所述方法,由550mg 7E与510  $\mu$ l 环己酮和100mg 三异丙醇铝的甲苯(17ml)溶液,制取460mg 7F。

IR(KBr):1736  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

G.3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-17  $\alpha$ -[3-[(四氢-2H吡喃-2-基)氧]-1-丙炔基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇 (7G)

按3D所述方法,由442mg 7F与1.30ml 2-(2-丙炔氧基)四氢-2H-吡喃和5.36ml 15% 丁基锂的己烷溶液于70ml 四氢吡喃中,制取460mg 7G。

H.17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (7H)。

按3E所述方法,由453mg 7G与3.27g 二羟乙酸和2.98ml 4M 含水盐酸的丙酮(8ml)和冰醋酸(8ml)溶液,制取234mg 7H。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 8.88 ppm (1H, d 宽,  $J=2$  Hz, H-Py2); 8.59 ppm (1H, dd 宽,  $J=4.5$  Hz,  $J=2$  Hz, H-Py6); 7.90 ppm (1H, ddd  $J=8$  Hz,  $J=2$  Hz,  $J=2$  Hz, H-Py4); 7.53 ppm (4H, m, H-芳族); 7.38 ppm (1H, dd 宽,  $J=8$  Hz,  $J=4.5$  Hz, H-Py5); 5.89 ppm (1H, s 宽, H-4); 4.38 ppm (2H, m, H-CH<sub>2</sub>OH); 3.48 ppm (1H, dd 宽,  $J=6.0$  Hz,  $J=5.0$  Hz, H-11); 2.88 ppm (1H, m, H-10); 0.68 ppm (3H, s, H-18)。

1. (Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (7I)

按3F所述方法, 225mg 7H 用45mg的10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(2ml) 和乙醇(4ml) 溶液氢化。硅胶层析后, 得到160mg 命题化合物7I。

IR (KBr): 1663 cm<sup>-1</sup> (C=O)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.88 ppm (1H, d 宽 J=2 Hz, H-Py2); 8.59 ppm (1H, dd 宽 J=4.5 Hz, J=2 Hz, H-Py6); 7.91 ppm (1H, ddd J=8 Hz, J=2 Hz, J=2 Hz, H-Py4); 7.52 ppm (4H, m, H-芳族); 7.40 ppm (1H, dd 宽 J=8 Hz, J=4.5 Hz, H-Py5); 5.88 ppm (1H, s 宽, H-4); 5.72 ppm (1H, ddd J=11.5 Hz, J=5.5 Hz, J=5.5 Hz, H-CH=); 5.65 ppm (1H, d 宽 J=11.5 Hz, H-CH=); 4.28 ppm (2H, m, H-CH<sub>2</sub>OH); 3.42 ppm (1H, dd 宽 J=6.0 Hz, J=4.5 Hz, H-11); 2.87 ppm (1H, m, H-10); 0.73 ppm (3H, s, H-18).

### 实施例8

17  $\beta$ -羟基-3-氧-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-17  $\alpha$ -乙腈 (8B) 的制备

A. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-17  $\beta$ -羟基-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-17  $\alpha$ -乙腈 (8A)

在-78 °C 和保护气体下, 将13.7ml 15% 丁基锂的己烷溶液滴加到3.31ml 二异丙胺的四氢呋喃(100ml) 溶液中。30分钟后, 在同样温度下加入1.13ml 乙腈。15分钟后, 在同样温度下滴加1.00g 7F的四氢呋喃(90ml) 溶液, 搅拌2 小时。然后加入氯化钠饱和溶液, 再用乙酸乙酯提取, 合并有机相, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。柱层析后得到1.05g 8A。

B. 17  $\beta$ -羟基-3-氧-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-17  $\alpha$ -乙腈 (8B)

按3E所述方法, 由1.04g 8A与7.51g 二羟乙酸和6.85ml 4M 含水盐酸的丙酮(18ml) 和冰醋酸(18ml) 溶液, 制取644mg 8B。由乙酸乙酯/己

烷结晶得到597mg 命题化合物。

熔点: 173-174 °C;  $[\alpha]_D^{22} = +131.8$  (CHCl<sub>3</sub>, C=0.500)。

IR(KBr): 2245 cm<sup>-1</sup> (C≡N), 1664 cm<sup>-1</sup> (C=O)。

### 实施例9

(E)-17 β- 羟基-3-(脞基)-11 β-[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17 α- 乙腈 (9A) 和

(Z)-17 β- 羟基-3-(脞基)-11 β-[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17 α- 乙腈 (9B) 的制备

A. (E)-17 β- 羟基-3-(脞基)-11 β-[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17 α- 乙腈 (9A) 和

B. (Z)-17 β- 羟基-3-(脞基)-11 β-[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17 α- 乙腈 (9B)

在保护气体和50°C下, 将219mg 8B与50mg羟基氯化铵的吡啶(5ml)溶液搅拌90分钟。反应混合物在水中吸收并用二氯甲烷提取。有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩。柱层析后, 由二氯甲烷/二异丙醚结晶, 得到97mg 9A{熔点: 227-229 °C;  $[\alpha]_D^{22} = +192.4$  (CHCl<sub>3</sub>/MeOH; C=0.500); IR(KBr): 2250 cm<sup>-1</sup> (C≡N), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=NOH)} 和61mg 9B {熔点: 198-200 °C;  $[\alpha]_D^{22} = +230.4$  (CHCl<sub>3</sub>; C=0.500); IR(KBr): 2250 cm<sup>-1</sup> (C≡N), 1635 cm<sup>-1</sup> (C=NOH)}。

### 实施例10

17 β- 羟基-17 α-(2-丙烯基)-11 β-[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-3- 酮 (10B)

A. 3,3-[1,2- 亚乙基双(硫)]-17 α-(2-丙烯基)-11 β-[4-(3- 吡啶基) 苯基]-4-雌烯-17 β- 醇 (10A)

在保护气体下, 将414mg 镁屑置于5ml 二乙醚(40ml), 加入150 μl 3-溴-1- 丙烯和一些结晶碘, 缓慢地滴加2.00g 7F和1.32g 3-

溴-1-丙烯的二乙醚(40ml)和四氢呋喃(10ml)溶液,回流煮3小时。再加氯化铵饱和溶液,用乙酸乙酯提取,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到1.63g 10A。

B.17  $\beta$ -羟基--17  $\alpha$ -(2-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (10B)

按3E所述方法,由1.44g 10A与10.35g二羟乙酸和9.40ml 4M含水盐酸的丙酮(25ml)和冰醋酸(25ml)溶液,制取592g 10B。由乙酸乙酯/己烷结晶,得到483mg 命题化合物。

熔点:127-128 $^{\circ}$ C;  $[\alpha]_D^{22} = +128.7^{\circ}$  (CHCl<sub>3</sub>, C=0.470)。

IR(KBr): 1668 cm<sup>-1</sup> (C=O)。

#### 实施例11

17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(甲氧基甲基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (11C)

A.(11  $\beta$ , 17  $\beta$ )-3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11-[4-(3-吡啶基)苯基]-螺[雌-4-烯-17,2'-环氧乙烷 (11A)

在保护气体和室温下,将2.5g 7F与4.12g三甲基碘化铊和2.75g叔丁醇钾的二甲基甲酰胺(100ml)溶液搅拌30分钟。在冰浴冷却下加入水,用乙酸乙酯提取,有机相用氯化钠饱和溶液洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩,柱层析后得到866mg 11A。

B.3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-17  $\alpha$ -(甲氧基甲基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇 (11B)

将1.20g 钠溶于15ml甲醇,滴加842mg 11A的甲醇(20ml)溶液,反应混合物加热煮沸5小时,然后蒸去甲醇,残留物在水中吸收,用二氯甲烷提取,有机相用氯化钠饱和溶液洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到486mg 11B。

C.17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ (甲氧基甲基)-11  $\beta$ -[4-(3-吡啶基)苯基]-

### 4-雌烯-3-酮 (11C)

按3E所述方法，由470mg 11B与3.38g 二羧乙酸和3.00ml 4M 含水盐酸的丙酮(8ml)和冰醋酸(8ml)溶液制取252mg 11C。由乙酸乙酯/己烷结晶，得到204mg 命题化合物。

熔点: 145-146 °C;  $[\alpha]_D^{22} = +120.8$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.465)。

IR(KBr): 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O)。

### 实施例12

11 β-(4-乙苯基)-17 β-羟基-17 α-(1-丙炔基)-4-雌烯-酮 (12F)的制备

A. 11 β-(4-乙苯基)-17 β-羟基-5(10)-雌烯-3-酮 (12A)

按4E所述方法，由863mg 7B与3ml 4M含水盐酸的丙酮溶液(70ml)制取576mg 12A。

B. 11 β-(4-乙苯基)-17 β-羟基-4-雌烯-3-酮 (12B)

按7D所述方法，由568mg 12A与500mg 对甲苯磺酸的三氟甲烷(10ml)溶液制取443mg 12B。

IR(KBr): 1665 cm<sup>-1</sup> (C=O)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>+Py-d<sub>5</sub>) δ: 7.31 ppm (2H, d J=9 Hz, H-芳族); 7.10 ppm (2H, d J=9 Hz, H-芳族); 5.84 ppm (1H, s 宽, H-4); 3.59 ppm (1H, dd 宽: J=9.0 Hz, J=7.5 Hz, H-17); 3.33 ppm (1H, dd 宽: J=6.0 Hz, J=5.0 Hz, H-11); 2.85 ppm (1H, m, H-10); 2.62 ppm (2H, q J=7.5 Hz, H-Et); 1.23 ppm (2H, t J=7.5 Hz, H-Et); 0.55 ppm (3H, s, H-18)。

C. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11 β(4-乙苯基)-4-雌烯-17 β-醇 (12C)

按4G所述方法，由433mg 12B与85 μl 1,2-乙二硫醇和285mg 对甲苯磺酸的冰醋酸(5ml)溶液、140mg 碳酸钾的二氯甲烷(6ml)和甲醇(30ml)溶液，制取399mg 12C。

D. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -(4-乙苯基)-4-雌烯-17-酮  
(12D)

按3C所述方法,由390mg 12C与360  $\mu$ l 环己酮和70mg三异丙醇铝的甲苯(15ml)溶液,制取347mg 12D。

IR(KBr): 1740  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

E. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)-11  $\beta$ -(4-乙苯基)-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-17  $\beta$ -醇 (12E)

按1L所述方法,由100mg 12D与800  $\mu$ l 15%丁基锂的己烷(10ml)溶液于10ml由丙炔饱和的四氢呋喃溶液,制取99mg 12E。

IR(KBr): 2235  $\text{cm}^{-1}$  (C=C)。

F. 11  $\beta$ -(4-乙苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮  
(12F)

按3E所述方法,由89mg 12E与64mg二羟乙酸和600  $\mu$ l 4M含水盐酸的丙酮(2ml)和冰醋酸(2ml)溶液,经二氯甲烷/己烷结晶后制取34mg 12F。

熔点: 195-196  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{22} = -17.9$  (CHCl<sub>3</sub>; C= 0.485)。

IR(KBr): 2240  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1655  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

### 实施例13

(Z)-11  $\beta$ -(4-乙苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮 (13C)的制备

A. 3,3-[1,2-亚乙基双(硫)]-11  $\beta$ -(4-乙苯基)-17  $\alpha$ --[3-[四氢-2H-吡喃-2-基)氧]-1-丙炔基]-4-雌烯-17  $\beta$ -醇 (13A)

按3D所述方法,由235mg 12D与0.70ml 2(2-丙炔基氧基)四氢-2H-吡喃和2.90ml 15%丁基锂的己烷溶液于40ml四氢呋喃中,制取241mg 13A。

B. 11  $\beta$ -(4-乙苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-4-雌

### 烯-3- 酮 (13B)

按3E所述方法, 由230mg 13A 与1.60g 二羟乙酸和1.50ml 4M 含水盐酸的丙酮(5ml) 和冰醋酸(5ml) 溶液制取124mg 13B。

IR(KBr): 2230  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

C. (Z)-11  $\beta$ -[4-(3- 乙苯基)-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-4-雌烯-3- 酮 (13C)

按3F所述方法, 115mg 13B用25mg 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(1ml) 和乙醇(4ml)溶液氢化。经硅胶层析和二氯甲烷/ 己烷结晶后, 得到76mg 命题化合物13C。

熔点: 98-101°C;  $[\alpha]_D^{22} = +76.6$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.500)。

IR(KBr): 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

### 实施例14

(Z)-11  $\beta$ -[4-(3- 呋喃基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-4-雌烯-3- 酮 (14D)的制备

A. 3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -[4-(3- 呋喃基) 苯基]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ - 醇 (14A)

在保护气体下, 将6.43g (3-呋喃基) 三丁基锡烷(制备方法参阅 Synthesis 1985, 898)、510mg 氯化锂和693mg 四(三苯膦) 钨(0) 加到3.50g 4C的二噁烷(25ML)和吡啶(0.46ml)溶液中, 加热煮沸2 小时, 冷却后在乙酸乙酯中吸收, 经硅藻土过滤。有机相经硫酸钠干燥, 真空浓缩。柱层析后得到2.79g 14A。

B. 11  $\beta$ -[4-(3- 呋喃基) 苯基]-17  $\beta$ - 羟基-4- 雌烯-3- 酮 (14B)

按4E和7D所述类似方法, 由2.70g 14A 经酮缩醇水解和异构化, 制取1.03g 化合物 14B。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7,74 ppm (1H, dd  $J=1,3$  Hz,  $J=0,8$  Hz, H-Fu2); 7,48 ppm (1H, dd  $J=1,8$  Hz,  $J=1,3$  Hz, H-Fu5); 7,42 ppm (4H, m, H-芳族); 6,71 ppm (1H, dd  $J=1,8$  Hz,  $J=0,8$  Hz, H-Fu4); 5,87 ppm (1H, s 宽, H-4); 3,60 ppm (1H, dd  $J=9,0$  Hz,  $J=7,0$  Hz, H-17); 3,36 ppm (1H, dd 宽  $J=6,0$  Hz,  $J=5,0$  Hz, H-11); 2,85 ppm (1H, m, H-10); 0,57 ppm (3H, s, H-18).

C.11  $\beta$ -[4-(3-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮 (14C)

按4G, 3C, 3D和3E所述类似方法, 由1.00g 14B 制取358mg 命题化合物 14C.

IR(KBr): 2230  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

D. (Z)-11  $\beta$ -[4-(3-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮 (14D)

按3F所述方法, 344mg 14c用70mg 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(3ml) 和乙醇(6ml) 溶液氢化。经硅胶层析和乙酸乙酯/己烷结晶后, 得到180mg 命题化合物 14D.

熔点: 164-166  $^{\circ}\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{22} = +99.0$  (CHCl<sub>3</sub>;  $c = 0.200$ ).

IR(KBr): 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O).

### 实施例15

(Z)-11  $\beta$ -[4-(2-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮 (15D)

A. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -[4-(2-呋喃基)苯基]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇 (15A)

在保护气体下, 将1.52g (2-呋喃基) 硼酸(制备方法参阅J. Heterocycl. Chem. 1975, 195)、580mg 氯化锂, 8.5ml 2M 碳酸钠溶液和340mg 四(三苯膦)钯(0) 加到4.00g 4C的甲苯(65ml)和乙醇(25ml)溶液中,

加热煮沸4小时，冷却后在乙酸乙酯中吸收。有机相用1M苛性钠溶液和氯化钠饱和溶液洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。柱层析后得到2.57g 15A。

B.11  $\beta$ -[4-(2-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-4-雌烯-3-酮 (15B)  
按4E和7D所述类似方法，由2.52g 15A经酮缩醇水解和异构化后，制取1.10g 化合物15B。

IR(KBr): 1664  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3+\text{Py}-d_5$ )  $\delta$ : 7.60 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 7.47 ppm (1H, dd J=1,8 Hz, J=0,8 Hz,H-Fu5); 7.44 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 6.62 ppm (1H,dd J=3,5 Hz, J=1,8 Hz,H-Fu3); 6.48 ppm (1H,dd J=3,5 Hz, J=0,8 Hz,H-Fu4); 5.85 ppm (1H,s 宽,H-4); 3.61 ppm (1H,dd J=9,0 Hz, J=7,0 Hz,H-17); 3.38 ppm (1H,dd 宽 J=5,5 Hz, J=5,0 Hz,H-11); 2.84 ppm (1H,m,H-10); 0.56 ppm (3H,s,H-18)。

C.11  $\beta$ -[4-(2-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-4-雌烯-3-酮 (15C)

按4G,3C,3D和3E所述类似方法，由1.07g 15B制取313mg 化合物15C。

IR(KBr): 2235  $\text{cm}^{-1}$ (C=C), 1665  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)。

D.(Z)-11  $\beta$ -[4-(2-呋喃基)苯基]-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-4-雌烯-3-酮 (15D)

按3F所述方法,299mg 15C用61mg 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(3ml)和乙醇(5ml)溶液氢化。经硅胶层析和乙酸乙酯/己烷结晶后，得到205mg 命题化合物 15D。

熔点:148-149 $^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{22} = +126.5^{\circ}$  ( $\text{CHCl}_3$ , C=0.350)。

IR(KBr): 1660  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)。

### 实施例16

(Z)-4'-[17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-3-氧-4- 雌烯-11  $\beta$ - 基][1,1'- 二苯基]-4-腈 (16D)的制备

A.4'-[3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-17  $\beta$ - 羟基-5(10)- 雌烯-11  $\beta$ - 基][1,1'- 二苯基]-4-腈 (16A)

在室温和保护气体下,5.00g 4C 的二噁烷(170ml) 溶液与1.09g 氯化锂搅拌15分钟, 加入13ml六丁基二锡和494mg 四(三苯膦) 钯(0),加热煮沸2 小时, 加入15.6g 4-溴代苄腈, 将沉淀物再加热煮沸24小时, 冷却后经硅藻土过滤, 再用乙酸乙酯洗涤, 真空浓缩。柱层析后得到3.16g 16A。

B.4'-[17  $\beta$ - 羟基-3- 氧-4- 雌烯-11  $\beta$ - 基][1,1'- 二苯基]-4-腈(16B)

按4E和7D所述类似方法, 由3.10g 16A 酮缩醇水解和异构化, 制取1.36g 化合物16B。

IR(KBr): 2233  $\text{cm}^{-1}$ (C=N);1660  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{Py}-d_5)$   $\delta$ : 7,73 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 7,70 ppm (2H,d J=9 Hz,H-芳族); 7,53 ppm (4H,m,H-芳族); 5,87 ppm (1H,s 宽, H-4); 3,60 ppm (1H,dd J=9,0 Hz, J=7,5 Hz,H-17); 3,43 ppm (1H,dd 宽, J=6,0 Hz, J=5,0 Hz,H-11); 2,85 ppm (1H,m,H-10); 0,57 ppm (3H,s,H-18)。

C.4'-[17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙炔基)-3-氧-4- 雌烯-11  $\beta$ - 基][1,1'- 二苯基]-4-腈 (16C)

按4G,3C,3D和3E所述类似方法, 由1.32g 16B 制取405mg 化合物16C。

IR(KBr): 2230  $\text{cm}^{-1}$ (C=N 和C=C);1658  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)

D.(Z)-4'-[17  $\beta$ - 羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1- 丙烯基)-3-氧-4- 雌烯-11  $\beta$ - 基][1,1'- 二苯基]-4-腈 (16D)

按3F所述方法,386mg 16C用77mg 10%Pd/BaSO<sub>4</sub>催化剂的吡啶(4ml)和乙醇(6ml)溶液氢化。经硅胶层析和乙酸乙酯/己烷结晶后,得到242mg 命题化合物 16 D。

熔点:259-260 °C,  $[\alpha]_D^{22} = +135.2$  (CHCl<sub>3</sub>; C=0.510)。

IR(KBr): 2230 cm<sup>-1</sup>(C=N), 1664cm<sup>-1</sup>(C=O)。

#### 实施例17

11 β-(4-乙烯基苯基)-17 β- 羟基-17 α- 甲基-4- 雌烯-3- 酮 (17E) 的制备

A.3,3-[2,2- 二甲基-1,3- 亚丙基双(氧)]-11 β-(4-乙烯基苯基)-5(10)-雌烯-17 β- 醇 (17A)

在保护气体下,将2.40ml、乙烯基三丁基锡烷、554ml 氯化锂和378mg 四(三苯膦)钨(0)加到4.00g 4C的二甲基甲酰胺(50ml)溶液中,在110 °C加热150 分钟,冷却后在乙酸乙酯中吸收,经硅藻土过滤,过滤物用氯化钠饱和溶液洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩。柱层析后得到3.11g 17A。

B.11 β-(4-乙烯基苯基)-17 β- 羟基-4- 雌烯-3- 酮 (17B)

按4E和7D所述类似方法,由3.08g 17A 经酮缩醇水解和异构化,制取1.09g 化合物17B。

IR(KBr): 1663 cm<sup>-1</sup>(C=O)。

C.3,3-[1,2- 亚乙基双(硫)]-11 β-(4-乙烯基苯基)-4-雌烯-17-酮(17C)

按4G和3C所述类似方法,由1.06g 17B 经酮缩硫醇化和氧化,制取805mg 化合物17C。

IR(KBr): 1736 cm<sup>-1</sup>(C=O)。

D.3,3-[1,2- 亚乙基双(硫)]-11 β-(4-乙烯基苯基)-17 α- 甲基-4- 雌烯-17 β- 醇 (17D)

在0 °C和保护气体下，将11.9ml的1.6M甲基锂的二乙醚溶液滴加到780mg 17C的四氢呋喃(20ml)溶液中，搅拌30分钟，倒在氯化铵饱和溶液，水相用乙酸乙酯提取，有机相用水洗涤，经硫酸钠干燥，真空浓缩。柱层析后得到629mg 17D。

E.11  $\beta$ -(4-乙烯基苯基)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -甲基-4-雌烯-3-酮 (17E)

按3E所述方法，由605mg 17D与4.23g 二羧乙酸和3.70ml 4M 含水盐酸的丙酮(10ml)和冰醋酸(10ml)溶液，制取216mg 命题化合物17E。

$[\alpha]_D^{22} = +151.8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, C=0.505)。

IR(KBr): 1666 cm<sup>-1</sup> C=O)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.39 ppm (2H,d J=9.0 Hz,H-芳族); 7.33 ppm (2H,d J=9.0 Hz,H-芳族); 6.70 ppm (1H,dd J=17.0 Hz, J=10.5 Hz,H-乙烯基); 5.86 ppm (1H,s 宽eit,H-4); 5.73 ppm (1H,d J=17.0 Hz,H-乙烯基); 5.22 ppm (1H,d J=10.5 Hz,H-乙烯基); 3.39 ppm (1H,dd 宽 J=9.5 Hz, J=4.5 Hz,H-11); 2.87 ppm (1H,m,H-10); 1.22 ppm (3H,s,H-CH<sub>3</sub>); 0.66 ppm (3H,s,H-18)。

### 实施例18

(Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -(4-甲基苯基)-4-雌烯-3-酮 (18D)的制备

A.3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -(4-甲基苯基)-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇(18A)

在-78 °C和保护气体下，将27.8ml 1.6M 甲基锂的二乙醚溶液滴加到2.10g 氰化铜(I)的二乙醚(40ml)和四氢呋喃(10ml)悬浮液中，加热至-20 °C,15分钟后再冷却至-78 °C，在该温度下滴加4.00g 4C的二乙醚(25ml)溶液，缓慢加热至-20 °C，在该温度下搅拌2天，再加氯化铵饱和溶液，用乙酸乙酯提取。有机相用水和氯化钠饱和溶液洗涤，经

硫酸钠干燥，真空浓缩。柱层析后得到1.65g 18A。

B.17  $\beta$ -羟基-11  $\beta$ -(4-甲基苯基)-4-雌烯-3-酮 (18B)

按4E和7D所述类似方法，由1.61g 18A 经酮缩醇水解和异构化，制取920mg 化合物18B。

IR(KBr): 1662  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

C.17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-11  $\beta$ -(4-甲基苯基)-4-雌烯-3-酮 (18C)

按4G, 3C, 3D和3E所述类似方法，由895mg 18B 制取294 mg 化合物18C。

$[\alpha]_D^{22} = -26.6^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ; C=0.500)。

IR(KBr): 2230  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1659  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.29 ppm (2H, d J=8.0 Hz, H-芳族); 7.09 ppm (2H, d J=8.0 Hz, H-芳族); 5.86 ppm (1H, s 宽, H-4); 4.37 ppm (2H, m, H-CH<sub>2</sub>OH); 3.39 ppm (1H, dd 宽 J=6.5 Hz, J=5.0 Hz, H-11); 2.85 ppm (1H, m, H-10); 2.32 ppm (3H, s, H-CH<sub>3</sub>); 0.76 ppm (3H, s, H-18)。

D. (Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -(4-甲基苯基)-4-雌烯-3-酮 (18D)

按3F所述方法，265mg 18C与53mg 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(3ml) 和乙醇(6ml) 溶液氢化，经硅胶层析后，得到193 mg 命题化合物18D。

$[\alpha]_D^{22} = +75.8^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ; C=0.510)。

IR(KBr): 1664  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 7.29 ppm (2H, d J=8.0 Hz, H-芳族); 7.09 ppm (2H, d J=8.0 Hz, H-芳族); 5.85 ppm (1H, s 宽, H-4); 5.71 ppm (1H, ddd J=12.0 Hz, J=5.5 Hz, J=5.5 Hz, H-CH=); 5.62 ppm (1H, d 宽, J=12.0 Hz, H-CH=); 4.24 ppm (2H, m, H-CH<sub>2</sub>OH); 3.33 ppm (1H, dd 宽 J=6.0 Hz, J=5.0 Hz, H-11); 2.84 ppm (1H, m, H-10); 2.32 ppm (3H, s, H-CH<sub>3</sub>); 0.71 ppm (3H, s, H-18)。

## 实施例19

(Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(5-噻啉基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (19D)的制备

A. 3,3-[2,2-二甲基-1,3-亚丙基双(氧)]-11  $\beta$ -[4-(5-噻啉基)苯基]-5(10)-雌烯-17  $\beta$ -醇 (19A)

在室温和保护气体下,将4.40g 4C的二噁烷(300ml)溶液与1.35g氯化锂搅拌15分钟,加入8.3ml 六丁基二锡和735 mg四(三苯膦)钯(0),在100 °C加热90分钟,再加2.3g 5-溴代噻啉,沉淀物加热煮沸7小时。冷却后经硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤,真空浓缩。柱层析后得到2.37 g 19A。

B. 17  $\beta$ -羟基-11  $\beta$ -[4-(5-噻啉基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (19B)  
按4E和7D所述类似方法,由2.31g 19A经酮缩醇水解和异构化,制取991 mg化合物19B。

IR(KBr): 1660  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{Py}-d_5)$   $\delta$ : 9.19 ppm (1H,s 宽, H-Py2); 8.99 ppm (2H,s 宽, H-Py4 und Py6); 7.60 ppm (2H,d J=9 Hz, H-芳族); 7.53 ppm (2H,d J=9 Hz, H-芳族); 5.87 ppm (1H,s 宽, H-4); 3.60 ppm (1H,dd J=8.5 Hz, J=7.0 Hz, H-17); 3.43 ppm (1H,dd 宽 J=6.0 Hz, J=5.0 Hz, H-11); 2.84 ppm (1H,m, H-10); 0.57 ppm (3H,s, H-18)。

C. 17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙炔基)-11  $\beta$ -[4-(5-噻啉基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (19C)

按4G, 3C, 3D和3E所述类似方法,由955 mg 19B制取203 mg化合物19C。

IR(KBr): 2235  $\text{cm}^{-1}$ (C=C), 1665  $\text{cm}^{-1}$ (C=O)。

D. (Z)-17  $\beta$ -羟基-17  $\alpha$ -(3-羟基-1-丙烯基)-11  $\beta$ -[4-(5-咪啉基)苯基]-4-雌烯-3-酮 (19D)

按3F所述方法, 187mg 19C用37mg 10% Pd/BaSO<sub>4</sub> 催化剂的吡啶(2ml)和乙醇(4ml)溶液氢化, 经硅胶层析后, 得到112 mg 命题化合物 19D。

IR(KBr): 1664 cm<sup>-1</sup>(C=O)。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,20 ppm (1H, s 宽, H-Py2); 8,98 ppm (2H, s 宽, H-Py4, H-Py6); 7,59 ppm (2H, d J=9 Hz, H-芳族); 7,52 ppm (2H, d J=9 Hz, H-芳族); 5,88 ppm (1H, s 宽, H-4); 5,72 ppm (1H, ddd J=11,5 Hz, J=5,5 Hz, J=5,5 Hz, H-CH=); 5,65 ppm (1H, d 宽 J=11,5 Hz, H-CH=); 4,29 ppm (1H, dd 宽 J=14 Hz, J=5,5 Hz, H-CH<sub>2</sub>OH); 4,26 ppm (1H, dd 宽 J=14 Hz, J=5,5 Hz, H-CH<sub>2</sub>OH); 3,44 ppm (1H, dd 宽 J=6,0 Hz, J=5,0 Hz, H-11); 2,85 ppm (1H, m, H-10); 0,72 ppm (3H, s, H-18)。

### 实施例20

(11  $\beta$ , 17  $\beta$ )-11-[4-(5-咪啉基)苯基]螺[雌-4-烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮(20A)的制备

A. (11  $\beta$ , 17  $\beta$ )-11-[4-(5-咪啉基)苯基]螺[雌-4-烯-17,2'(3'H)-咪喃]-3-酮(20A)

在0 °C下, 将320mg 的19D 所述化合物与400mg 对甲苯磺酰氯和1ml 三乙胺混合后, 在室温下搅拌12小时, 再加碳酸氢钠饱和溶液, 用二氯甲烷提取。有机相用氯化钠饱和溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 经柱层析后得到140mg 20A。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,20 ppm (1H, s 宽, H-Py2); 8,98 ppm (2H, s 宽, H-Py4, H-Py6); 7,57 ppm (2H, d J=9 Hz, H-芳族); 7,52 ppm (2H, d J=9 Hz, H-芳族); 5,88 ppm (1H, s 宽, H-4); 5,86 ppm (1H, m, H-CH=); 5,81 ppm (1H, m, H-CH=); 4,52 ppm (1H, d 宽 J=14 Hz, H-CH<sub>2</sub>OC); 4,49 ppm (1H, d 宽 J=14 Hz, H-CH<sub>2</sub>OC); 3,39 ppm (1H, dd 宽 J=9,0 Hz, J=4,0 Hz, H-11); 2,84 ppm (1H, m, H-10); 0,71 ppm (3H, s, H-18)。