



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89108217.4

[51] Int.Cl⁵
C07J 1/00

[43] 公开日 1991 年 5 月 8 日

[22]申请日 89.10.24
[71]申请人 史密丝克莱恩贝曼公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72]发明人 丹尼斯·阿伦·霍尔特
马克·阿伦·利维
布赖恩·沃尔特·梅特卡夫

[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司
代理人 齐曾度

C07J 13/00 C07J 9/00
C07J 3/00 A61K 31/56

说明书页数: 37 附图页数:

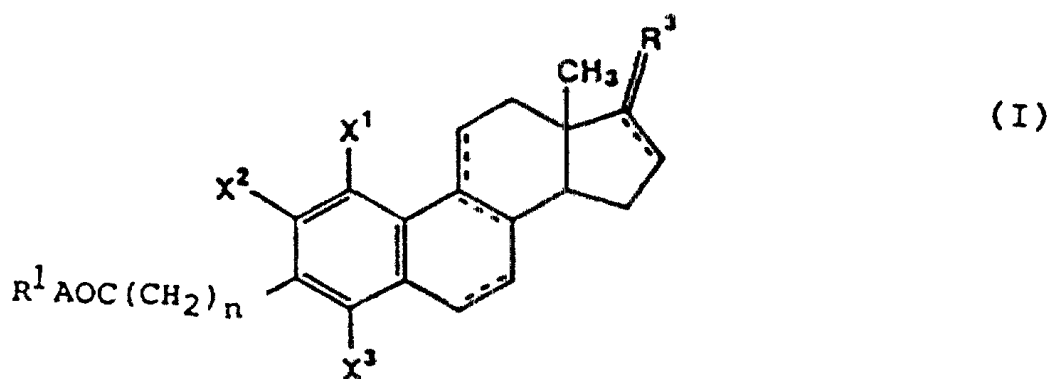
[54]发明名称 芳族甾类 5- α -还原酶抑制剂制备方法
[57]摘要

本发明涉及合成甾类化合物的取代的丙烯酸酯类似物,含有这些化合物的药用组合物,以及应用这些化合物抑制甾类 5- α -还原酶的方法,并包括应用这些化合物减小前列腺的大小。本发明还包括用于制备这些化合物的中间体。

< 20 >

权 利 要 求 书

1. 一种具下列式 (I) 化合物及其适于药用的盐的制备方法:



其中:

B、C、D 环上任选包括双键, 并由式中虚线表示, 但条件是当B环具有C₈-C₉ 位置的双键时, C 环上不得有双键, 并且当R³是两个取代基或一个二价取代基时, D 环上不带有C₁₆-C₁₇ 位置的双键;

X¹、X²、X³是H、Cl、F、Br、I、CF₃ 或C₁-C₆ 烷基、OH、C₁-C₆ 烷氧基、CN、NO₂、N(R¹)₂、CHO 或CO₂R³ 的任何可得的组合;

A 是O 或S;

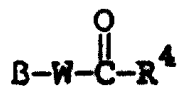
n = 0或1;

R¹各自是H 或C₁-C₈ 烷基;

R³是:

(1) α- 氢、α- 羟基、或 α- 乙酰氧基和/ 或:

(a)



其中W 是一个键或C₁-C₁₂ 烷基,

R⁴是:

- (i) 氢,
- (ii) 羟基,
- (iii) C_1-C_8 烷基,
- (iv) 羟基 C_1-C_8 烷基,
- (v) C_1-C_8 烷氧基,
- (vi) NR^5R^6 ,

其中 R^5 和 R^6 各自选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基; 或者 R^5 和 R^6 连同和它们相连的氮一起成为一个5-6 员饱和环, 并且其中含有不超过1 个选自氧和氮的另一种杂原子,

(vii) OR^7 ,

其中 R^7 是碱金属、 C_1-C_{18} 烷基、苄基,

(b) $\beta-Alk-OR^8$,

其中 Alk 是 C_1-C_{12} 烷基, R^8 是:

- (i) 苯基 C_1-C_6 烷基羰基,
- (ii) C_5-C_{10} 环烷基羰基,
- (iii) 苯甲酰基,
- (iv) C_1-C_8 烷氧羰基,
- (v) 氨基、 C_1-C_8 烷基取代的氨基、羰基,
- (vi) C_1-C_8 烷基,
- (2) $=CH-W-CO-R^4$ 或 $=CH-W-OR^8$,

其中 W 是一个键或 C_1-C_{12} 烷基, R^4 和 R^8 同上述定义, R^8 也可以是 C_1-C_{20} 烷基羰基,

(3)



其中由虚线键替代 17- α - 氢；

(4) α - 氢和 β -NH COR⁹，其中R⁹是C₁-C₁₂ 烷基或NR⁵R⁶，其中R⁵和R⁶同前述定义；

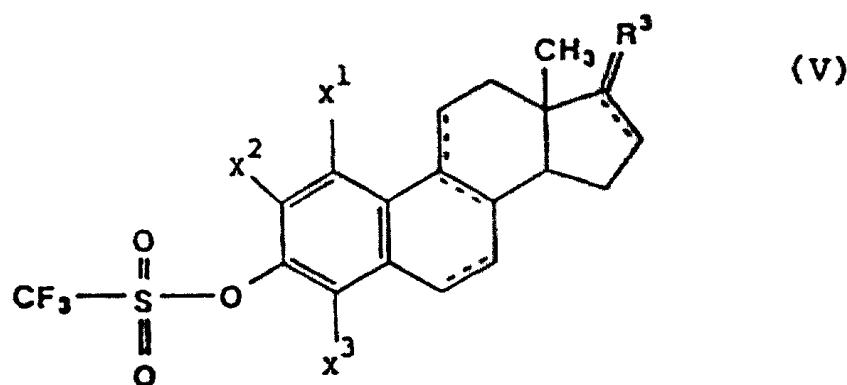
(5) α - 氢和 β - 氰基；

(6) α - 氢和 β - 四唑基；

(7) 酮基；

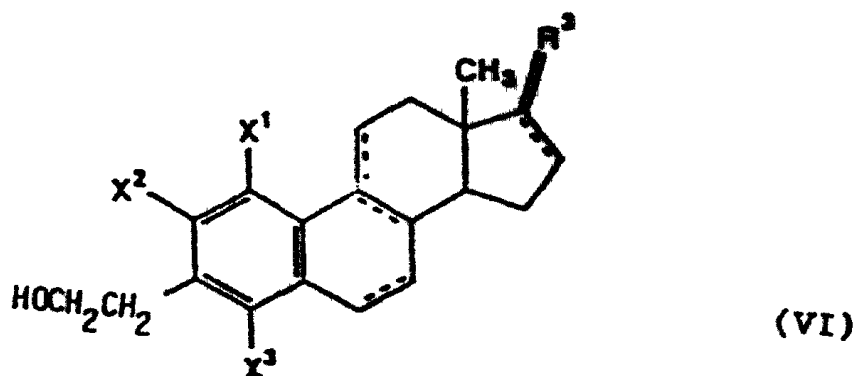
其制备方法包括以下步骤：

(a) 当n=0,将式 (V) 化合物



其中各取代基按上述定义，于一种链烷醇存在下与一氧化碳及一种钌催化剂反应，得到按式 (I) 的3-烷氧羰基化合物，再将之水解得到该游离羧酸；或

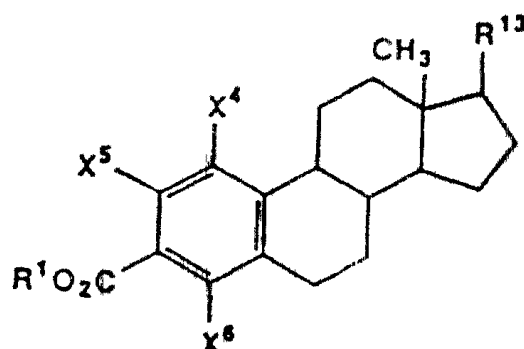
(b) 当n=1,将式 (IV) 化合物



其中各取代基按上述定义，与一种氧化剂反应，
然后任选将这些化合物制成适于药用的盐。

2.按权利要求1的方法，其中该钨催化剂是乙酸钨^(II)，该链烷醇是甲醇或乙醇。

3.按权利要求1的方法，其中所制化合物是



或其适于药用的盐，

其中：

X^4 、 X^5 、 X^6 各自是H、卤素、 C_1 - C_6 烷基，

R^1 是H或 C_1 - C_8 烷基，

R^{13} 是(a) $CH(CH_3)CH_2OR^1$ ，或

(b) $CONR^1R^1$ 。

4.按权利要求1-3的方法，其中在3位置的 R^1 取代基、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 均为氢，A为氧。

5.按权利要求1-3的方法，所制化合物是17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸及其适于药用的盐。

6.按权利要求1-3的方法，所制化合物是17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸及其适于药用的盐。

7.按权利要求1-3的方法，所制化合物是：

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-甲基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-

羧酸，

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-甲基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸，

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氯-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸，

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-氯-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸，

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸，

17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸，

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),6,8-五烯-3-羧酸，

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),6-四烯-3-羧酸，

以及由以上各化合物所制适于药用的盐。

8.按权利要求1的方法，其特征在于在式(I)化合物中， $n=1$ ，A是氧， X^1 、 X^2 、 X^3 是氢，在位置3的 R^1 取代基是氢。

9.按权利要求8的方法，其中所用氧化剂是琼斯试剂。

10.按权利要求8或9的方法，所制备的化合物是17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸及其适于药用的盐。

11.按权利要求8或9的方法，所制备的化合物是17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸及其适于药用的盐。

芳族甾类5- α -还原酶抑制剂制备方法

本发明涉及合成甾类化合物的某些新颖取代的芳族A环类似物，含有这些化合物的药物组合物，以及应用这些化合物抑制哺乳动物甾类5- α -还原酶的方法。

已知是雄激素的一类甾族激素具有这样的身体特征，即能区别雄性与雌性。在能生产激素的几种器官中，睾丸生产的这类激素量最大。脑中枢对于雄激素生产发出主要控制作用。当生产控制失效时，造成雄激素生产过多，引起多种身体现象和病态。例如普通痤疮、皮脂溢、女性多毛症、良性前列腺肥大等都与雄激素量增高有关系。此外，男性外形脱发现象也与雄激素量有连带关系。

睾甾酮是睾丸分泌的主要雄激素，并且是雄性血浆中的主要雄激素甾类化合物。现在已知5- α -还原雄激素是某些组织如前列腺和皮脂腺中的活性激素。因此，循环的睾甾酮就作为二氢睾甾酮(DHT)的一种前体激素，它是在这些组织(而非在其他组织中)如肌肉和睾丸中的5- α -还原的类似物。甾类5- α -还原酶是一种与NADPH(还原型辅酶II)有关的酶，它能将睾甾酮转化为DHT。这种酶在雄性发展中的重要性由于发现在雄性假两性体中遗传性甾类5- α -还原酶缺乏而被大大突出。(Imperato-McGinley, J. 等, 1979, J. Steroid Biochem. 11: 637-648)。

由于认识到在许多病症中提高DHT量的重要性，激励人们努力去合成这种酶的抑制剂。业已披露了数种已知的甾类5- α -还原酶抑制剂。

第一种抑制剂是由Hsia和Voight于1973所披露的17- β -羧酸甾类化合物(J. Invest. Dermat., 62, 224-227)。披露了一种开环甾类化合物

并发现可用作5- α -还原酶的亲合性标记物(Robaire,B.等,1977,J. Steroid Biochem.,8,307-310)。报道了一种重氮酮甾类化合物,可作为一种强力的时间性甾类5- α -还原酶抑制剂(Blohm,T.R.等,1980, Biochem.,Biophys. Res. Comm.,95,273-280;USP 4317817,1982年3月2日)。还披露了一组4-氮杂甾类化合物,它们是甾类5- α -还原酶抑制剂(USP 4377584,1983年3月22日;Liang,T.等,1983,J. Steroid Biochem.,19,385-390)。还表明,一种6-亚甲基甾类化合物是一种时间性甾类5- α -还原酶失活剂(Petrow,V.等,1981,Steroids,38,121-140)。

还有一些描述其他甾类5- α -还原酶抑制剂的文献:USP 4361578 (1986年6月2日)描述了一类高甾类酶抑制剂。USP 4191759披露了17 β -羧基-4-雄甾烯-3-酮的酰胺,它是活性的甾类5- α -还原酶抑制剂。日本专利J 60 146855-A和J-60116657-A披露了具多种活性的苯胺衍生物,包括对5- α -还原酶的抑制活性。日本专利J60142941-A披露了苯基取代的酮类具有对5- α -还原酶抑制活性,欧洲专利EP 173516-A披露了多种具类似活性的苯基取代的酰胺。Shiseido提出了萜烯衍生物是甾类5- α -还原酶的活性抑制剂(日本专利J 59053417-A)。

还描述了取代的雄甾烯衍生物用钨催化的羰基化作用(Caachi,S.等,1986,Tet, Lett.,27,3931-3934;Dolle,R.等,1987,J.C.S.Chem.,Comm.,904-905),但未披露这些合成化合物的生物活性。

本发明是以这样的发现为基础,即合成甾类化合物的某些取代的芳族A环类似物能抑制甾类5- α -还原酶。这些化合物是强力的酶抑制剂。

本发明的优选化合物和应用于本发明药物组合物和方法的化合物包括:

- 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸,
- 17 β -(N-丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸,

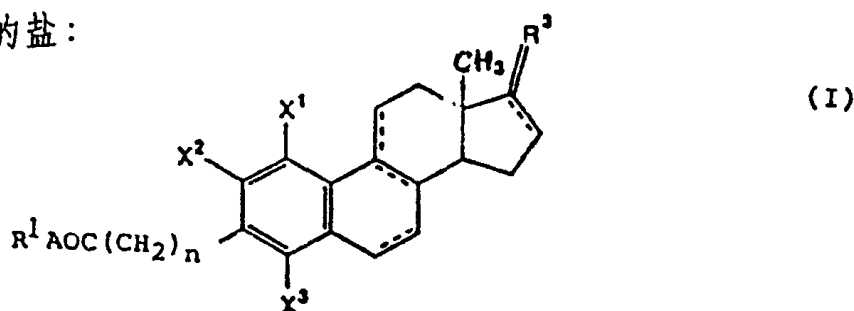
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸,
 17 β -(N-丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),6,8-五烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-甲基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-甲基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),6-四烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氯-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-氯-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸,
 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸,
 17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸。

在本发明的另一方面是提供用于制备本发明的5- α -还原酶抑制化合物的新颖中间体和新方法。

本发明还包括在哺乳动物(包括人类)体中抑制5- α -还原酶活性的方法,包括由受治疗者内用有效量的本发明的5- α -还原酶抑制化合物。

本发明还包括药物组合物,其中包括一种药物载体和应用用于本发明方法的化合物。

本发明的抑制5- α -还原酶的化合物具有如下通式(I)或其适于作为药物的盐:



其中:

B、C、D 环上任选包括双键，并由式中虚线表示，但条件是当B环具有C₈-C₉ 位置的双键时，C 环上不得有双键，并且当R³是两个取代基或一个二价取代基时，D 环上不带有C₁₆-C₁₇ 位置的双键，

X¹、X²、X³是H、Cl、F、Br、I、CF₃ 或C₁-C₆ 烷基、OH、C₁-C₆ 烷氧基、CN、NO₂、N(R¹)₂、CHO 或CO₂R³ 的任何可得的组合，

A 是O 或S，

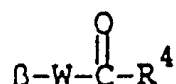
n =0或1，

R¹各自是H 或C₁-C₈ 烷基，

R³是：

(1) α- 氢、α- 羟基、或 α- 乙酸氧基和/ 或：

(a)



其中W 是一个键或C₁-C₁₂ 烷基，

R⁴是：

(i) 氢，

(ii) 羟基，

(iii) C₁-C₈ 烷基，

(iv) 羟基C₁-C₈ 烷基，

(v) C₁-C₈ 烷氧基，

(vi) NR⁵R⁶，

其中R⁵和R⁶各自选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、苯基，或者R⁵和R⁶连同和它们相连的氮一起成为一个5-6 员饱和环，并且其中含有不超过1 个选自氧和氮的另一种杂原子，

(vii) OR⁷，

其中R⁷是碱金属、C₁-C₁₈ 烷基、苄基，

(b) β-Alk-OR⁸，

其中Alk 是 C_1 - C_{12} 烷基, R^8 是:

(i) 苯基 C_1 - C_6 烷基羰基,

(ii) C_5 - C_{10} 环烷基羰基,

(iii) 苯甲酰基,

(iv) C_1 - C_8 烷氧羰基,

(v) 氨基、 C_1 - C_8 烷基取代的氨基、羰基,

(vi) C_1 - C_8 烷基,

(2) $=CH-W-CO-R^4$ 或 $=CH-W-OR^8$,

其中W 是一个键或 C_1 - C_{12} 烷基, R^4 和 R^8 同上述定义, R^8 也可以是 C_1 - C_{20} 烷基羰基,

(3)



其中由虚线键替代 17- α - 氢,

(4) α - 氢和 β -NH COR⁹, 其中 R^9 是 C_1 - C_{12} 烷基或NR⁵R⁶, 其中 R^5 和 R^6 同前述定义,

(5) α - 氢和 β - 氰基,

(6) α - 氢和 β - 四唑基,

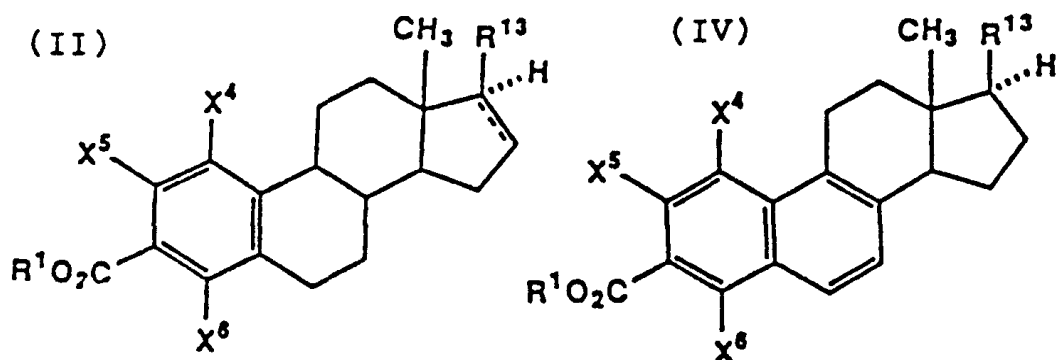
(7) 酮基。

此中所述除另有指明者外, C_1 - C_n 烷基是指含有1-n 个碳的直链或支链的烃链, Alk 是指含有1-12个碳的直链或支链的烃链, “可得的组合”表示用化学合成可得并且稳定的各取代基的任何组合。

按式 (I) 优选的化合物是其中 X^1 、 X^2 和 X^3 都是H 的化合物。

还有, 按本发明优选的化合物是按式(II)、(IV)化合物及其适于用作

为药物的盐：



其中：

X^4 、 X^5 、 X^6 各自是H、卤素或 C_1 - C_6 烷基，

R^1 各自是H或 C_1 - C_8 烷基，

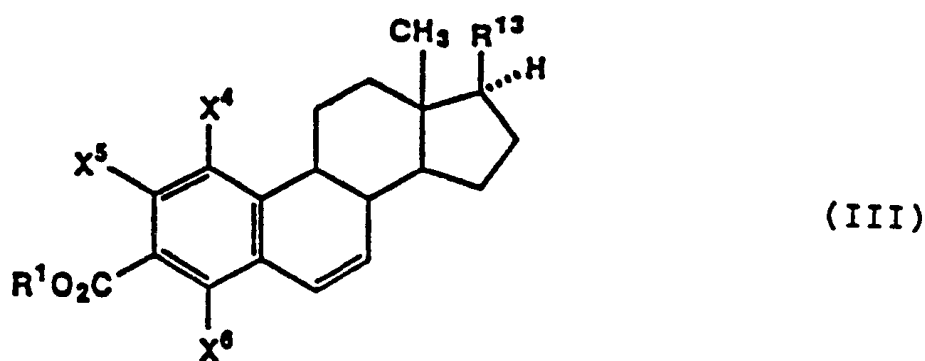
R^{13} 是：

(a) $CH(CH_3)CH_2OR^1$ 或：

(b) $CONR^1R^1$ ，

特别优选的是按式 (II) 并且在3-位由 CO_2H 取代的化合物。

按本发明还有按式 (III) 的优选化合物：



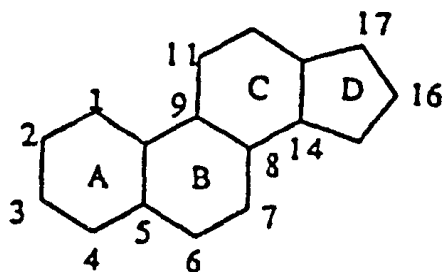
其中 R^1 、 R^{13} 、 X^4 、 X^5 、 X^6 按式 (II) 中之定义。

此外，按本发明优选的化合物还有按式 (I) 其中在3-位是由 CH_2COOH 取代， X^1 、 X^2 、 X^3 是氢并且 R^3 是17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)或17 β -(N-叔丁基羧酰胺)的化合物。

式 (I) 化合物是包括在本发明的药物组合物中并应用于本发明的

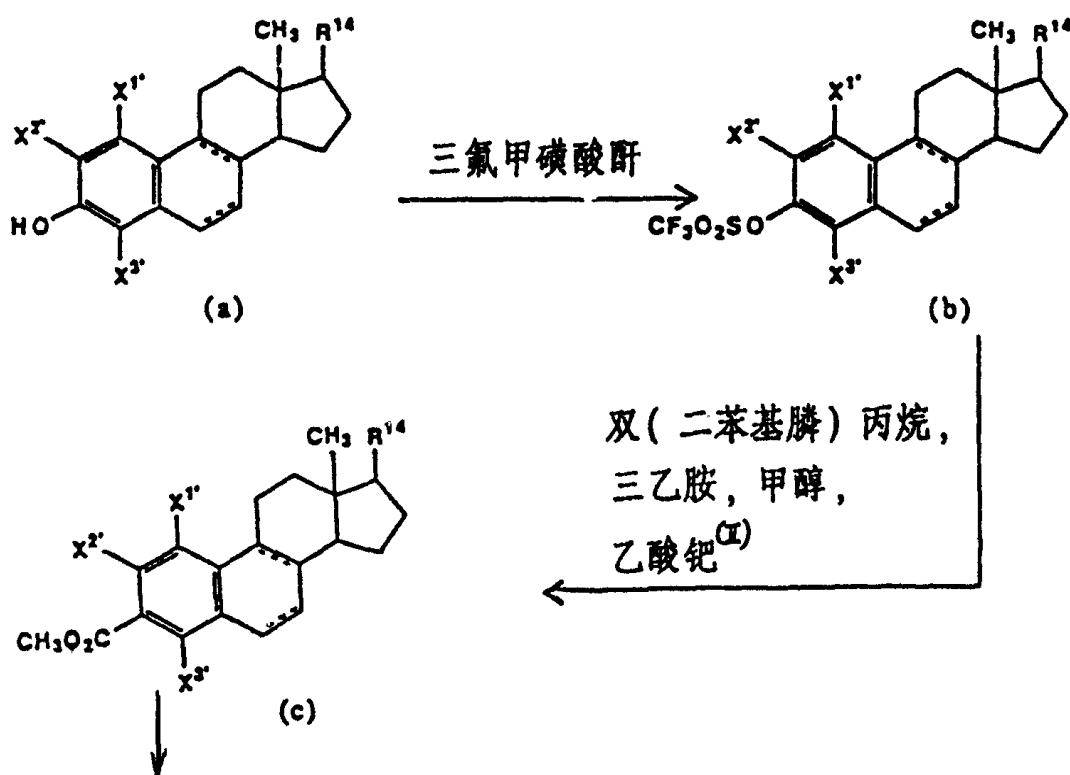
方法中。

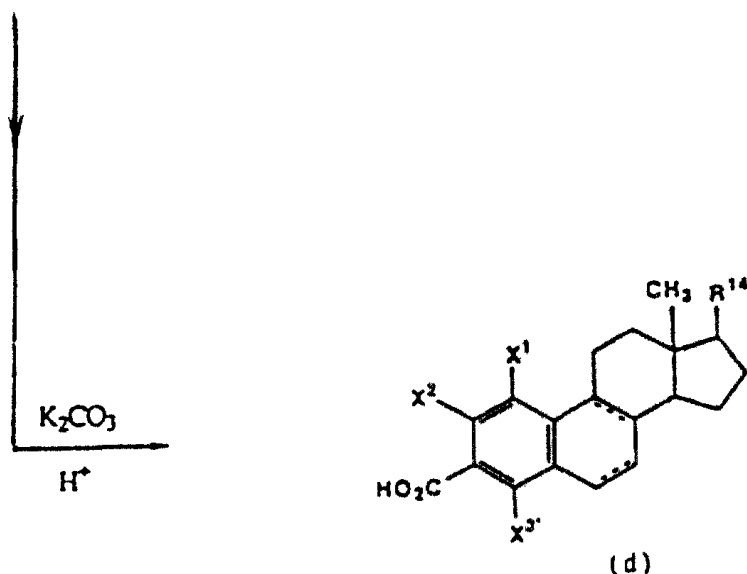
在本说明书和权利要求书中，留核中的碳原子和环的编号按下述标准命名：



反应路线 I 和 II 表示式 (Ia) 化合物的合成, (Ia) 是按式 (I) 其中 R^3 是由 R^{14} 替代的化合物, R^{14} 就是 R^3 或者用已知化学反应可以转化成为 R^3 部分 (例如见 J. Fried 和 J. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, 出版者: Van Nostrand Reinhold Company (1972))。如下述实施例所示, 将 R^{14} 转化为 R^3 的反应是用合成路线 I 和 II 的产物进行, 或在适当或有利情况下, 用这一合成路线的某一中间产物进行。

合成路线 I





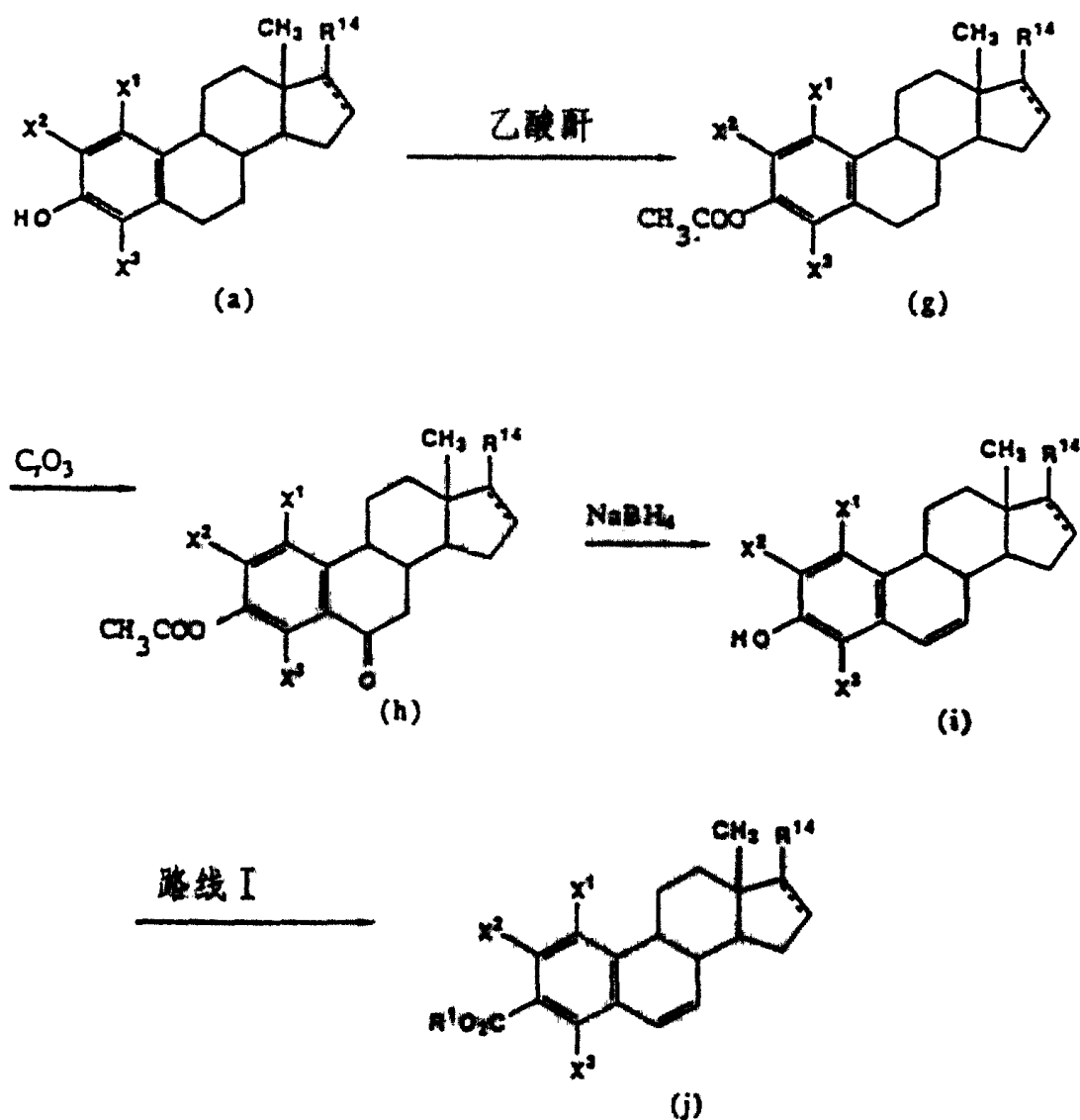
路线 I 描述式 (Ia) 化合物的合成, 其中虚线表示任选的双键, $X^{1'}$ 、 $X^{2'}$ 、 $X^{3'}$ 就是式 (I) 中的 X^1 、 X^2 、 X^3 , 或者可应用已知步骤转化成为 X^1 、 X^2 、 X^3 的部分 (例如, Carey 和 Sunberg, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd Ed., 1983), 并于下述实例 20-29 来举例。式 (a) 的起始物质是已知的, 或可用已知的前体经过已知步骤合成而得。按路线 I, 将化合物 (a) 与适当有机溶剂 (最好用二氯甲烷) 中的 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶冷却至 -20 至 20°C , 最好 0°C , 并与一种三卤烷基磺酸酐反应, 最好用三氯甲磺酸酐, 形成化合物 (b)。

然后将化合物 (b) 与一种钨^(II) 化合物混合, 例如用双(三苯基膦)-乙酸钨^(II), 或最好用乙酸钨^(II), 以及与一种膦例如双(二苯基膦)丙烷, 一种有机碱例如一种三烷基胺, 最好用三乙胺, 一种 C_1 - C_8 烷醇, 最好是甲醇, 在适当有机溶剂例如二氯乙烷和二甲基亚砷中混合, 然后加热到 30 - 100°C , 最好 70°C , 得到化合物 (c), 这是按式 (Ia) 其中 R^1 是 C_1 - C_8 烷基例如甲基的化合物。然后将化合物 (c) 与种适当的碱, 最好是碳酸钾, 进行反应, 然后酸化得到化合物 (d)。

按式 (Ia) 其中在 $C_{16}-C_{17}$ 位置为不饱和的化合物为应用按修正的路线 I 步来制备, 如后文实例 3 的举例。

按式 (Ia) 其中 A 是 S 的化合物可以按式 (Ia) 其中 A 是 O 的化合物应用本领域技术人员熟知的标准步骤来制备, 如后文实例 18 所述。

路线 II



路线 II 示出按式 (Ia) 其中 X^1, X^2, X^3 同式 (I) 并且在 C_6-C_7 位置是

不饱和键的化合物之制备。路线Ⅱ的起始物质是来自路线Ⅰ的化合物(a)。如路线Ⅱ所示,将溶于适当有机溶剂如吡啶中的化合物(a)用一种 C_1-C_8 烷基酸酐如乙酸酐处理,得到式(g)化合物。然后化合物(g)由一种氧化剂例如氯铬酸吡啶鎓盐,最好是三氧化铬(CrO_3)处理,形成化合物(h)。

用一种还原剂例如氢化锂铝、二异丁基氢化铝、或最好用氢硼化钠($NaBH_4$)处理化合物(h),制成化合物(i)。然后按路线Ⅰ所示制备化合物(j),这就是按式(I)其中在 C_6-C_7 位置是不饱和键的化合物。

按式(Ia)在 C_9-C_{11} 位置不饱和的化合物可通过修改的路线Ⅰ和Ⅱ来制备,这对本领域技术人员在了解到这些路线之后是显而易见的。在实例19示出这种修改的实例。

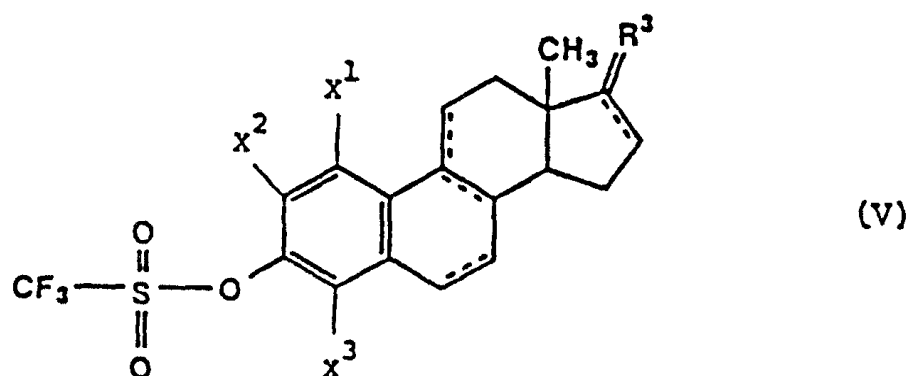
按式(I)其中 $n=1$ 的化合物的制备,是将式V的三氟甲磺酸酯中间物与三丁基乙烯基锡烷和一种钨^(W)催化剂反应,生成相应的3-乙烯基衍生物。用9-硼二环壬烷或类似试剂处理,随后用过氧化氢处理,得到其3-羟乙基衍生物,再进一步氧化成为该等3-乙酸化合物。

按本发明含一个碱基团化合物的适于药用的酸加成盐的制备是按本领域的已知方法在一种碱性胺存在下用适当的强或中强有或无机酸反应而成。例如,该种碱是在一种与水混溶的溶剂例如乙醇中与一种无机或有机酸反应,除掉溶剂后即可离析出该种盐,或是在一种与水不混溶的溶剂例如乙醚或氯仿中与不溶于该溶剂的无机或有机酸反应,于是所成的盐直接离析出来,或在除掉该溶剂后离析出来。按本发明的酸加成盐例如有马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐。

按本发明含一个酸基团化合物的适于药用的碱加成盐的制备是按已知方法由有机和无机碱反应而成,这些碱包括无毒性碱金属和碱土金属

碱类，例如钙、钠、钾的氢氧化物，氢氧化铵，以及无毒性有机碱如三乙胺、丁胺、哌嗪、（三羟甲基）甲胺。

在制备本发明式（I）的化合物时，合成了如下式（V）的新颖中间物：



其中，B、C、D环的双键、 X^1 、 X^2 、 X^3 按前述式（I）的定义， R^3 是按前述式（I）定义，但当 X^1 、 X^2 、 X^3 是氢时， R^3 不得是酮基。

由于式（I）化合物能抑制甾类5- α -还原酶的活性，它在降低DHT活性能产生所需治疗效果的疾病和症状治疗中是有效用的。这些疾病和症状包括普通痤疮、皮脂溢、女性多毛症、前列腺疾病如良性前列腺肥大、以及男性外形脱发。

应用增生的人类前列腺组织对本发明的数种化合物试验了抑制人类甾类5- α -还原酶的能力。在测定抑制该种人类酶的能力时，采用以下的步骤：

把冰冻的人类前列腺融化并切成 5mm^3 小块。将此组织在3-5倍体积的pH6.5, 20mM磷酸钾缓冲液中（其中还含有0.33M蔗糖，1mM二硫苏糖醇，50 μM NADPH）使用Brinkmann Polytron进行均化（Kontes Glass Company 产品，地址Vineland, New Jersey）。

采用差速离心，即在600或1000倍重力20分钟，140000倍重力60分钟，均为4 $^{\circ}\text{C}$ ，得到前列腺颗粒。用140000倍重力离心所得小粒用其5-10倍体积的上述缓冲液洗涤，再次用140000倍重力离心。将所得小粒

悬浮于pH=6.5的20mM磷酸钾缓冲液中(其中还含有20%甘油, 1mM 二硫苏糖醇, 50 μ M NADPH)。将悬浮液于 -80℃贮存。

在试管中加入固定量的 [^{14} C] -睾甾酮(52-55mCi/mmol, New England Nuclear出产, 地址Boston, MA) 在乙醇中溶液, 以及不同量的受试抑制剂在乙醇中溶液, 使之沉在底部, 并于SAVANT Speed Vac. 中浓缩至干。向每一试管加入缓冲液, 20 μ l 10mM NADPH和一份前列腺颗粒溶液到50mM柠檬酸钠中, 最后体积为0.5ml, pH=5.0。将此溶液于37℃培育20-30 分钟之后, 加入4ml 乙酸乙酯淬止反应, 各加入0.25 μ mol 睾甾酮、二氢睾甾酮、雌甾烷二醇、雌甾烷二酮作为载体。将有机物层移至另一个试管中, 真空蒸发至干。将剩余物溶解于20-30 μ l 氯仿, 在20×20cm预作条带的硅胶薄层色谱板(Si 250F-PA, Baker Chemical) 的每一条内点上班点, 用丙酮: 氯仿(1:9) 展开两次。用BIOSCAN Imaging Scanner(Bioscan Inc., 地址 Washington D.C.)测定底物和产物在该带中的放射化学含量。计算出放射标记物转化为产物而回收的百分率, 由此测定各个酶的活性。在所有培育操作中, 使底物(睾甾酮)耗用率不超过12%。

实验所得数据经计算机处理, 以酶活性的倒数(1/ 速度) 为纵坐标, 以抑制剂浓度变化为横坐标作图, 得近于直线的函数关系(Dixon, M., 1953, Biochem. J., 55, 170)。假定该种甾类抑制剂是一种针对睾甾酮的竞争性抑制剂, 从下列方程式(1) 可以计算抑制常数(K_i)的数值

$$K_i = (B/A)/(S/K_m + 1) \quad 1$$

其中B 是在1/速度轴上的截距, A 是线的斜率, S 是该实验中所用底物(睾甾酮)浓度, K_m 是该底物(睾甾酮)的Michaelis-Menton常数, 在另外实验中所测得值为 4.5 μ M。

表Ⅱ示出上述测定的结果，表明所试验的本发明化合物是人类甾类5- α -还原酶的强力抑制剂。

表 Ⅱ
对人类前列腺甾类5- α -还原酶的抑制常数

化合物	Ki (nM)
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	19
17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	43
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10),6,8-五烯-3-羧酸	40
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10),6-四烯-3-羧酸	30
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸	70
17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸	60
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-甲基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	57
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-甲基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	270
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾 -1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	20

还对本发明化合物之一，即17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸进行了活体内抑制甾类5- α -还原酶活性能力的试验。将出生48天体重约200g的雄性Charles River CD大鼠给以溶于丙二

醇并用生理盐水稀释的此化合物。给药后，将动物杀死，切取腹内前列腺，由以下步骤测其DHT 含量。

将前列腺组织切下，修整，称重，切碎并用磷酸盐缓冲液洗涤。然后将该组织在磷酸盐缓冲液中均化，并加入乙酸乙酯萃取，并于轨道混合器中混合45分钟。蒸除乙酸乙酯，剩余物于乙醇中再制，应用0.45 μm 过滤纸离心过滤。应用反相高效液相色谱法分离各组分，收集DHT 组分。将此组分浓缩至干，于Amersham供应的标准DHT 测定缓冲液中再制。然后应用标准方法如放射免疫测定法测定其DHT 含量。

在由该化合物处理的大鼠体中，在该化合物用药剂量为20mg/kg 经4 小时后，与仅用载体处理的对照组 ($p < .15$)相比，前列腺DHT 含量下降了40% 。

将式 (I) 化合物制成方便的按剂量给药形式，如胶囊、片剂或注射剂。使用固体或液体药物载体。固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果糖、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水、水。此外，该载体或稀释剂中可含有延迟释放物质，例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，它们单独使用或与一种蜡混用。固体载体用量可在广范围内变化，最好是使每一次给药的单位成为25mg至1g重量。当使用液体载体时，制剂形式可以是糖浆、剂、乳剂、软明胶胶囊、灭菌注射液如安瓿，或者水基或非水基液体悬浮剂。

按药剂师常用的技术制成药物制剂，制片剂时包括混合、造粒、压片，或者混合、将各成分灌装并溶解，得到所要的口服或非肠道药物产品。

式 (I) 化合物在上述的按剂量给药单位中的剂量应为选自0.1-1000mg活性化合物/kg 的有效而无毒性的量，最好是1-100mg/kg。将选定的剂量给予需要抑制甾类5- α 还原酶的人类患者，每日1-6 次，采取

局部、口服、直肠、注射或连续输液等方式。对人类的口服剂量单位中最好含1-500mg 活性化合物。非肠道给药最好用较小剂量。当对于该患者是安全和方便时，也可用较大剂量进行口服给药。

按本发明对哺乳动物包括人类抑制甾类5- α 还原酶活性的方法是使患者内用对抑制甾类5- α 还原酶是有效量的式(I)化合物。按本发明减小前列腺大小的方法，包括减慢前列腺增大速率的方法是使患者内用有效量的式(I)化合物。

针对式(I)化合物特制的等效物包括这样一些物质，即在给哺乳动物包括人类用药之后，能代谢成为式(I)化合物或代谢成为式(I)化合物的活性代谢物，并且具足够速率和足够的量，从而产生式(I)化合物的生理活性。这些化合物也包括在本发明的药物组合物中，并且应用于本发明方法。

以下实施例阐明式(I)化合物及含这些化合物的药物组合物的制备。这些实施例并非对后面权利要求书所规定本发明范围的限定。

实例1

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸
(i) 3,17-二(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯

将雌甾酮和2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(27g,130mmol)溶解于500ml 二氯甲烷，将溶液冷至0℃。然后将三氟甲磺酸酐(45.3g,160mmol)慢速加入此溶液中。所得溶液于0℃搅拌2小时，再于25℃搅拌4小时。将此溶液用10% HCl、饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤，干燥，浓缩。硅胶色谱纯化，含5%乙酸乙酯的己烷洗脱，得25.3g 本标题化合物，收率79%。

(ii) 17-(N,N-二异丙基羧酰胺)-3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯

将实例1(i)化合物(14g,26mmol)、乙酸钪^(I)(500mg)、三苯膦

(1.1g)、三乙胺(9ml)、二异丙胺(50ml)、二甲基甲酰胺(100ml)的混合物于CO气氛中加热至60℃历时5小时。将混合物浓缩，用水稀释，用二氯甲烷充分洗涤。将有机萃取物合并，然后用10% HCl、饱和NaHCO₃水溶液洗涤，干燥，浓缩得深色油状物。用硅胶色谱纯化该油状物，用含15% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得8g白色粉末状本标题化合物，收率59%。

(iii)3-甲氧羰基-17-(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯

将实例1(ii)化合物(8.3g,16mmol)、乙酸钼^(II)(224mg)、1,3-双(二苯膦)丙烷(410mg)、三乙胺(4.5ml)、甲醇(32ml)、1,2-二氯乙烷(17ml)、二甲基亚砜(50ml)的混合物于CO气氛中加热至70℃，历时5小时。反应混合物冷却后用氯仿稀释，用水、10%HCl、饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤，然后浓缩。用硅胶色谱纯化剩余物，用含20% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得5g本标题化合物，收率73%。

(iv)3-甲氧羰基17β-(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯

将实例1(iii)化合物(7.4g,17.5mmol)溶解于125ml 乙酸乙酯及45ml 乙醇中，用氧化铂(800mg)于1大气压进行加氢，反应3小时。过滤除去催化剂，滤液浓缩得6g本标题化合物，收率81%。

(v)-17β-(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

将实例1(iv)化合物(93mg,0.2mmol)和100mg 碳酸钾悬浮于3ml 10:1甲醇-水中，加热回流18小时。用10%HCl酸化此混合物，用水稀释，用氯仿充分萃取。将氯仿萃取液浓缩并从丙酮中重结晶，得81mg白色固体本标题化合物，收率90%，熔点 233-234℃。

实例2

17β-(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例1 的步骤(ii)-(v)并用叔丁胺替代二异丙胺，制备本标题化合物，从丙酮中重结晶后，熔点 235-240℃。

实例3

17 β - (N,N- 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3- 羧酸

按实例1 (v) 的步骤，并用3-甲氧羰基-17-(N,N- 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)，16- 四烯替代实例1(iv) 化合物，得本标题化合物，熔点 225-234℃。

实例4

17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3- 羧酸

按实例1(v)的步骤，并用3-甲氧羰基-17-(N- 叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)，16- 四烯(如实例2 所制备)替代实例1(iv) 化合物，得本标题化合物，从乙腈中重结晶后，熔点 212-215℃。

实例5

17 β - (N,N- 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)，6,8-五烯-3- 羧酸

按实例1 的相同步骤，用马茶雌甾酮(1,3,5(10),6,8- 雌甾戊-3-醇-17-酮)替代雌甾酮，得本标题化合物，从乙腈中重结晶后熔点 257-260℃。

实例6

17 β - (N,N- 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 羧酸

按实例1 的相同步骤，用2-甲基雌甾酮取代雌甾酮，得本标题化合物，熔点 272-273℃。按Kaneko, Hashimoto, Kobayashi, Chem. Pharm. Bull., 12, 196 (1964)和Patton, J. Org. Chem. 25, 2148 (1960) 所述方法，制备2-甲基雌甾酮。

实例7

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-甲基雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

(i) 4-甲基-4-雌甾-3,17-二酮

将4-甲基-4-雌甾-3-酮-17 β -醇 [12g, 43.8mmol, 这是按 Atwater, J. Amer. Chem. Soc., 82, 2847 (1960) 的方法所制备的4-甲基-19-去甲-雌甾酮] 于400ml 二氯甲烷中溶液加入搅拌中的氯铬酸吡啶鎓盐 (pcc, 14.2g, 66mmol) 于400ml 二氯甲烷的溶液中。2 小时后, 将混合物过滤, 滤液用硅胶及活性炭处理, 过滤, 浓缩。用冷丙酮研制剩余物, 得6.5g 本标题化合物, 收率54%。

(ii) 4-甲基-雌甾酮

将实例7(i)化合物 (29, 7mmol) 和2g 10%钯炭于100ml 对甲基异丙苯中的混合物加热回流4 小时。将热的混合物过滤, 将滤液浓缩, 得900mg 粗制4-甲基-雌甾酮, 不需纯化即用于下一步骤。

(iii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-甲基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例1 的步骤, 用4-甲基-雌甾酮取代雌甾酮, 制得本标题化合物, 用甲醇研制后熔点 271-273°C。

实例8

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸

(i) N,N-二异丙基-3-甲氧基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -羧酰胺

按实例1(i、ii、iv) 步骤, 并用3-甲基-雌甾酮取代雌甾酮, 制得本标题化合物。

(ii) N,N-二异丙基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺

向 0°C 的 N,N-二异丙基-3-甲氧基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -羧酰胺 (4, 8g, 12mmol) 于150ml 二氯甲烷中溶液, 加入三溴化硼于二

氯甲烷中溶液(45ml, 1M, 45mmol)。于 0℃ 搅拌所得溶液2 小时, 然后在 25℃ 搅拌30分钟。再冷却至 0℃ 之后, 小心加入50ml 甲醇, 然后真空脱除挥发性物质。剩余物再溶于二氯甲烷中, 用水洗涤, 干燥, 用硅胶及活性炭处理, 过滤, 浓缩。用丙酮研制剩余物, 得4.7g 白色固体本标题化合物, 收率98%。

(iii) N,N- 二异丙基- 雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 乙酰氧基 -17 β - 羧酰胺

将N,N-二异丙基- 雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 醇 -17 β - 羧酰胺 (4.7g, 12.3mmol) 于100ml 吡啶中溶液用70ml 乙酸酐处理, 反应18小时。将反应混合物倾入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。用10% HCl、水、盐水洗涤有机萃取液, 浓缩得5.2g 本标题化合物, 收率100%。

(iv) N,N-二异丙基-6- 氧代- 雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 乙酰氧基 -17 β - 羧酰胺

向N,N-二异丙基- 雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 乙酰氧基 -17 β - 羧酰胺(5g, 12mmol) 于17ml 冰乙酸中溶液加入三氧化铬(3.5g)于23ml 乙酸及4ml 水的溶液中。搅拌18小时后, 加入20ml 乙醇, 用乙醚萃取所成混合物。用水、饱和NaHCO₃水溶液洗涤乙醚萃取液, 用硫酸钠干燥, 浓缩。用硅胶色谱纯化, 用含25% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 得400mg 本标题化合物, 从甲醇中重结晶后熔点 223-224℃。

(v) N,N- 二异丙基 -雌甾-1,3,5(10), 6-四烯-3- 醇 -17 β - 羧酰胺

将N,N-二异丙基-6- 氧代 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 乙酰氧基 -17 β - 羧酰胺(400mg, 0.9mmol) 于40ml 甲醇中的悬浮液, 于15℃用 800mg NaBH 处理, 反应1 小时。加入3.5ml HCl 和3.5ml 水, 将所得混合物加热回流1 小时。令混合物冷却, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤有机萃取液, 干燥, 浓缩得固体物。用硅胶色谱纯化,

用含5%乙酸乙酯的二氯甲烷洗脱，得 200mg 本标题化合物，收率58%，熔点 276-279℃。

(vi) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),6-四烯

按实例1(i)的方法，用实例8(v)化合物替代雌甾酮，制得本标题化合物。

(vii) 3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),6-四烯

按实例1(iii)的步骤，用实例8(vi)化合物取代17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯，得本标题化合物，用甲醇研制后，熔点 183-185℃。

(viii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),6-四烯-3-羧酸

按实例1(v)的方法，用实例8(vii)化合物取代实例1(iv)化合物，得本标题化合物，从乙酸乙酯-己烷中重结晶后，熔点 209-210℃。

实例9

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氯-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸和17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-氯-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

(i) 17- β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-3-(4,4-二甲基-2-噁唑啉基)-雌甾-1,3,5(10)-三烯

将17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸(2.07g, 5.04mmol)、亚硫酸二氯(0.73ml, 10.0mmol)、104ml 二氯甲烷的溶液于室温搅拌2小时。用旋转蒸发器于50℃浓缩该溶液，并将所得酰氯溶解于30ml二氯甲烷。于0℃将该酰氯溶液慢速加入2-氨基-2-甲基-1-丙醇(0.897g, 10.1mmol)于20ml二氯甲烷的溶液中。混合物于

室温搅拌数小时，然后用水洗涤2次，干燥，浓缩得2.26g 一种苯甲酰胺。向该苯甲酰胺中慢速加入亚硫酸二氯(5.0ml,69mmol)，将所得黄色溶液于室温搅拌10分钟，然后用100ml 石油醚稀释。从胶状沉淀物上倾去溶剂，再用石油醚洗涤沉淀物。将此沉淀物悬浮于用10% NaOH调至碱性的水中，然后用二氯甲烷萃取。萃取物用水洗涤，浓缩至1.89g 产物，为褐黄色泡沫状本标题化合物，收率79%。

(ii) 17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-3-(4,4- 二甲基-2- 噁唑啉基)-2-氯 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯和 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -3-(4,4- 二甲基-2- 噁唑啉基)-4-氯 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯

将实例9(i)化合物(1.18g,2.54mmol)溶于59ml无水四氢呋喃(THF)中，于氩气氛中用冰浴冷却，然后相继用N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.84ml,5.6mmol)和2.5M己烷中的正丁基锂(2.23ml,5.59mmol)处理。将此红棕色溶液在冷却条件下搅拌5分钟，然后迅速加入六氯乙烷(1.32g,5.55mmol)于24ml THF中的溶液。搅拌5分钟后，移去冷却浴，继续搅拌30分钟。用水稀释混合物，用乙醚萃取二次。合并乙醚萃取液，用水洗涤三次，干燥，浓缩得1.95g 粗制产物。用硅胶色谱纯化，用含25% 乙酸乙酯的己烷洗脱，得1.16g 产物，其中含17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-3-(4,4- 二甲基-2- 噁唑啉基)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯(约49%)，以及本标题两种化合物分别含约31% 和约15%，将之直接用于下一步骤，无需进一步纯化。

(iii) 17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-氯 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 羧酸和 17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-4-氯 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 羧酸

将0.58g 实例9(ii)的混合产物于227ml THF 及227ml 10%HCl中溶液加热回流4小时，然后浓缩除掉大部分THF。再加入76ml 10%HCl,继续回流过夜。将所得深色混合物冷却并用二氯甲烷萃取二次。合并萃取

液，用水洗涤二次，干燥，浓缩得1.03g 深色胶状油产物。用硅胶高压液相制备色谱纯化，用含12.5% 乙酸乙酯、0.5%甲酸的己烷洗脱，得60.6mg本标题前一化合物，熔点 301-305℃，分解，29mg 本标题后一化合物，熔点 262-265℃，分解。

实例10

雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮-3- 羧酸

(i)3- (三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮

将雌甾酮溶于二氯甲烷，冷却至 0℃，用2,6-二甲基吡啶及三氟甲磺酸酐处理，反应2 小时。经水相处理加工，得本标题化合物。

(ii)雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮-3- 羧酸甲酯

按实例1(iii)的步骤，用实例10(i) 化合物替代17-(N,N - 二异丙基羧酰胺)-3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯，得本标题化合物。

(iii) 雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮-3- 羧酸

按实例1(v)的步骤，用实例10(ii)化合物替代3-甲氧羰基- 17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯，得本标题化合物。

实例11

19- 去甲- 孕甾-1,3,5(10),17(20)-四烯-3- 羧-21-酸乙酯

将乙醇钠(680mg,10mmol)于5ml 乙醇中溶液加入到雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮-3- 羧酸(894mg,3mmol) 和二乙基膦酰乙酸甲酯(2.12g, 10mmol) 的混合物中，加热回流4 小时。将混合物冷却，浓缩、用稀乙酸稀释，用乙醚洗涤。乙醚萃取物合并后用水及盐水洗涤，浓缩得本标题化合物。

实例12

19- 去甲- 孕甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 羧-21-酸酯

按实例1(iv)(v)的步骤，用实例11的化合物替代-3- 甲氧羰基

-17-(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯, 得本标题化合物。

实例13

雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -3,17 β - 羧酸

(i)3- 甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10),16-四烯-17-(三氟甲基磺酸酯)

按实例1(i)的步骤, 用雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮-3- 羧酸甲酯替代雌甾酮, 得本标题化合物。

(ii)3-甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10),16 - 四烯-17-羧酸

按实例1(ii) 的步骤, 用实例13(i) 化合物替代3,17- 二(三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10),16-四烯, 并用甲酸替代二异丙胺, 得本标题化合物。

(iii)3- 甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β - 羧酸

按实例1(iv) 的步骤, 用实例13(ii)化合物替代3-甲氧羰基-17-(N,N - 二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10),16-四烯, 得本标题化合物。

(iv) -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3 -3,17 β -二羧酸

按实例1(v)的步骤, 用实例13(iii) 化合物替代3-甲氧羰基17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯, 得本标题化合物。

实例14

雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β - 甲醛-3- 羧酸

(i)3- 甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β - 酰氯

将3-甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β 羧酸(1mmol) 悬浮于10ml 甲苯中, 用0.5ml 草酰氯处理, 反应2 小时。真空脱除挥发性物质, 剩余物为本标题化合物。

(ii)3-甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β - 甲醛

将实例14(i) 化合物(1mmol) 于10ml 四氢呋喃中溶液用三叔丁醇铝
氢化锂(1mmol) 于 0℃处理, 反应1 小时, 经水相处理加工处, 得本标
题化合物。

实例15

雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β -(1-氧代丁基)-3-羧酸

(i) 3- 甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β -(1-氧代丁基)

将1mmol 3-甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β - 酰氯于10ml
THF 中溶液于 -78℃用1.0mmol 二正丁基铜锂处理。用氯化铵水溶液淬
止反应。用二氯甲烷萃取, 将有机萃取物浓缩, 剩余物用色谱法纯化,
得本标题化合物。

(ii) 雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 β -(1-氧代丁基) -3- 羧酸

按实例1(v)的步骤, 用实例15(i) 化合物替代3-甲氧羰基 -17 β
-(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯, 得本标题化合物。

实例16

雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 α - 醇 -3,17 β - 二羧酸

(i) 17 β - 氰基17 α - 乙酰氧基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- (羧
酸甲酯)

将雌甾-1,3,5(10)- 三烯-17-酮-3- 羧酸甲酯(10g) 于15ml 丙酮氰
醇中温热溶解。过滤分出所形成的结晶, 用戊烷洗涤, 然后溶于吡啶
(25ml)和乙酸酐(25ml)的混合液中。48小时后, 减压脱除挥发物。剩余
物溶解于乙酸乙酯, 相继用5%HCl 及Na HCO₃ 水溶液洗涤。将有机物层
干燥, 浓缩得C-17差向异构体混合物。经色谱法纯化得本标题化合物。

(ii) 雌甾-1,3,5(10)- 三烯 -17 α - 醇 -3,17 β - 二羧酸

将实例16(i) 化合物于甲醇中溶液冷却至15℃。向此溶液中鼓泡通
入无水HCl 气体, 将混合物于室温静置2 小时。减压脱除溶剂。加入
THF:水的1:1 混合物, 然后加入过量NaOH, 将混合物于40℃搅拌24小时,

然后酸化，用氯仿萃取。将有机物层浓缩，并从甲醇中重结晶，得本标题化合物。

实例17

2',3'-四氢呋喃-2'-螺-17-(1,3,5(10)-雌甾三烯-3-羧酸)

按实例1(i)(iii)(v)步骤，并由2',3'- α -四氢呋喃-2'-螺-17-(3-甲氧基-1,3,5-雌甾三烯)〔按Arth,J.Med.Chem.,6,617-618 (1963)制备〕替代雌甾酮，制得本标题化合物。

实例18

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-硫代羧酸

将1mmol 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸悬浮于10ml甲苯中，用0.5ml草酰氯处理，反应2小时。将所得溶液慢速加入到THF及H₂S溶液中(将H₂S鼓泡通入THF而得)。用乙酸乙酯稀释此混合物，用水洗涤，干燥，浓缩。剩余物从乙腈中重结晶，得到本标题化合物。

实例19

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),9(11)-四烯-3-羧酸

(i) N,N-二异丙基-雌甾-1,3,5(10),9(11)-四烯-3-醇-17 β -羧酰胺

将N,N-二异丙基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺(380mg,1mmol)于10ml二噁烷中溶液用2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(250mg,1.1mmol)处理，反应2小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，用饱和NaHCO₃水溶液洗涤，干燥，浓缩。色谱法提纯剩余物，得本标题化合物。

(ii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10),9(11)-四烯

-3- 羧酸

按实例1(i)(iii)(v)步骤，并用实例19(i)化合物替代雌甾酮，得到本标题化合物。

实例20

17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-溴 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3-羧酸及17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-4-溴 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3-羧酸

(i)N,N- 二异丙基-2- 溴 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺及N,N-二丙基-4- 溴 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺

将N,N-二异丙基- 雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺(1.85g, 4.82mmol)于185ml 温热乙酸中溶液冷却至20℃，慢速加入含溴的乙酸溶液(1.08M, 4.48ml, 4.82mmol)。室温搅拌5 分钟后，将反应混合物倾入冰水中，用二氯甲烷萃取二次。二氯甲烷萃取液合并后用水洗涤二次，用无水MgSO₄ 干燥，浓缩。用硅胶色谱纯化，先后用含2%及含5%乙醚的二氯甲烷洗脱，得0.39g 本标题前一化合物和0.75g 本标题后一化合物。

(ii)17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-溴-3- (三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯及17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-4-溴-3- (三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯

将N,N-二异丙基-2- 溴 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺(0.393g, 0.850mmol)于20ml二氯甲烷中溶液用冰浴冷却，相继用二甲基吡啶(0.149ml, 1.275mmol)、4-二甲基氨基吡啶(20.8mg, 0.17mmol)、三氟甲磺酸酐(0.214ml, 1.275mmol)处理。反应混合物于室温搅拌2 小时，然后于室温浓缩。剩余物用乙醚和10%HCl处理，用水洗涤有机物层，再用5%NaHCO₃洗涤，干燥，浓缩，得0.481g本标题前一种化合物，

收率95%。

重复上述步骤，用实例20(i)的后一种化合物替代前一种化合物，得本标题后一种化合物，收率99%。

(iii) 2-溴-3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯及4-溴-3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯

按实例1(iii)的步骤，并用实例20(ii)的两种化合物替代17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯，分别得到本标题的前后两种化合物。

(iv) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸及17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例1(v)的步骤，并用实例20(iii)的前一种化合物替代3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯，得到本标题的前一种化合物，熔点 294-300℃。

按实例1(v)的步骤，并用实例20(iii)的后一种化合物替代3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯，得到本标题的后一种化合物，熔点 276-280℃。

实例21

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2,4-二溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

(i) N,N-二异丙基-2,4-二溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺

按实例20(i)的步骤，并用N,N-二异丙基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺与2.0当量的溴反应，得本标题化合物。

(ii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2,4-二溴-雌甾-1,3,5(10)-

三烯-3-羧酸

按实例20(ii)(iii)(iv)的步骤,并用实例21(i)化合物替代N,N-二异丙基-2-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺,得本标题化合物。

实例22

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氰基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸及17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-氰基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

(i)3-甲氧羰基-2-氰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯

将2-溴-3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯(33.2mg,0.0658mmol)、氰化铜^(I)(10.6mg,0.118mmol)、N-甲基吡咯烷酮(1.0ml)的混合物于氩气氛中用油浴加热至180℃,反应1小时。将反应混合物冷却至室温并用乙二胺水溶液处理,然后用乙酸乙酯萃取二次。乙酸乙酯萃取液用10%NaCN水溶液洗涤一次,用水洗涤2次。浓缩得本标题化合物25.7mg,收率87%。

(ii)3-甲氧羰基-4-氰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯

将4-溴-3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯(137mg,0.272mmol)、氰化铜^(I)(43.8mg,0.489mmol)、N-甲基吡咯烷酮(1.5ml)的混合物于氩气氛中用油浴加热至180℃,反应1小时。将反应混合物冷却至室温并用乙二胺水溶液处理,然后用乙酸乙酯萃取二次。乙酸乙酯萃取液用10%NaCN水溶液一次,用水洗涤二次。浓缩后用硅胶色谱纯化,含10%乙醚的二氯甲烷洗脱,得85mg本标题化合物,收率70%。

(iii)17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氰基-雌甾-1,3,5(10)-

三烯-3-羧酸及17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-氟基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例1(v)的步骤,并用实例22(i)化合物替代3-甲氧羰基 -17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯,得到本标题的前一种化合物,熔点 270-273°C。

按实例1(v)的步骤,并用实例22(ii)化合物替代3-甲氧羰基 -17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯,得到本标题的后一种化合物,熔点 240-242°C。

实例23

17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-甲酰 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

(i)3-甲氧羰基-2-甲酰-17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯

将3-甲氧羰基-2-氟基-17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯按Staskun, J.Chem Soc., 5880(1964)的方法与阮内镍合金及甲酸反应,得本标题化合物。

(ii)17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-甲酰 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例1(v)的步骤,用实例23(i)化合物替代3-甲氧羰基 -17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯,得到本标题化合物。

实例24

17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-2-氟 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸及17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺) -4-氟 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例8 (i)(ii) 的步骤,并用2-氟-3-甲基 -雌甾酮与4-氟-3-

甲基-雌甾酮〔按Neeman, J. Chem. Soc. Perkin I, 2297 (1972) 和 J. Chem. Soc. Perkin I, 2300 (1972) 制备〕替代3-甲基-雌甾酮, 分别得本标题前一种和后一种化合物。

实例25

17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-2,3-二羧酸

(i) N,N-二异丙基-2-溴-3-甲氧基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -羧酰胺

将N,N-二异丙基-2-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺(188mg, 0.407mmol)、硫酸二甲酯(76.9 μ l, 0.814mmol)、粉末状无水碳酸钾(112mg, 0.814mmol)、丙酮(10ml)于氩气氛中回流1.25小时。反应混合物冷却后用水稀释, 用二氯甲烷萃取, 用水洗涤萃取液, 干燥, 浓缩, 得162mg 本标题化合物, 收率84%。

(ii) 17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-3-甲氧基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-2-羧酸

将N,N-二异丙基-2-溴-3-甲氧基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -羧酰胺(151mg, 0.317mmol)于5ml THF 中溶液, 于-78 $^{\circ}$ C滴加至由0.285ml (0.713mmol) 2.5M正丁基锂于己烷中混合液和5ml THF 中。加毕后, 反应物于-78 $^{\circ}$ C搅拌5分钟, 然后加入粉末状干冰(二氧化碳)。俟其慢慢升温至室温, 将混合物倾于水中, 用稀HCl 酸化, 用二氯甲烷萃取二次。用水洗涤萃取液, 干燥, 浓缩, 得125mg 本标题化合物, 收率89%。

(iii) 2-甲氧羰基-3-甲氧基-17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯

将实例25(ii)化合物用甲醇及HCl 处理, 得本标题化合物。

(iv) N,N-二异丙基-2-甲氧羰基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇

-17 β - 羧酰胺

将2-甲氧羰基-3- 甲氧基- 17 β -(N,N - 二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)- 三烯(138mg,0.303mmol)于5ml 二氯甲烷中溶液用冰浴冷却,慢速加入0.333ml(0.333mmol)三溴化硼于二氯甲烷中的1.0M溶液。冷却搅拌2.5 小时后,慢速加入过量甲醇,将混合物浓缩至干。剩余物再溶解于甲醇,浓缩并用硅胶色谱法纯化,用含5%乙醚的二氯甲烷洗脱,得38.4mg本标题化合物,收率29%。

(v) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-甲氧羰基-3- (三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10)- 三烯

将N,N-二异丙基-2- 甲氧羰基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-3- 醇-17 β - 羧酰胺(24.3mg,0.0550mmol)于2ml THF 中溶液加入到冷的过量氢化钠于2ml THF 的溶液中,将所得混合物于室温搅拌0.5 小时。加入N-苯基三氟甲磺酰亚胺(31.6mg,0.0885mmol)于2ml THF 中溶液,将混合物用油浴加热至40℃,反应4 小时。混合物用二氯甲烷稀释,用5% NaHCO 洗涤二次,干燥,浓缩,得26.1mg本标题化合物,收率83%。(vi) 2,3-双(甲氧羰基)-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)- 三烯

按实例1(iii)的步骤,并用实例25(v) 化合物替代17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -3- (三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10),16 - 四烯,得本标题化合物。

(vii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)- 三烯-2,3 - 二羧酸

按实例1 (v) 的步骤,用实例25(vi)化合物替代3-甲氧羰基- 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)- 三烯,得到本标题化合物。

实例26

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -2- 氨基 -雌甾-1,3,5(10)- 三烯

-3- 羧酸及17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -4- 氨基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3- 羧酸

(i) N,N-二异丙基-2- 硝基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺及N,N-二异丙基-4- 硝基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺

将N,N-二异丙基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3- 醇 -17 β -羧酰胺(141mg, 0.368mmol) 于7ml 沸腾硝酸中溶液慢速冷却至75°C, 并应用浓硝酸(24.8 μ l)于水(1.4ml) 中并含有具催化效能含量的亚硝酸钠的溶液处理。令反应混合物慢速冷却至室温, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用水充分洗涤萃取液, 干燥, 浓缩, 用硅胶色谱纯化, 用含5%至10% 乙醚的二氯甲烷洗脱, 得55.2mg本标题前一种化合物, 收率35%, 熔点143.5-144.5 °C, 以及32.2mg本标题后一种化合物, 收率20%, 熔点 239-241 °C。

(ii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -2- 硝基-3- (三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10)-三烯及17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -4- 硝基-3- (三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10)-三烯

按实例1(i)的步骤, 并由实例26(i) 的前一种和后一种化合物替代雌甾酮, 分别得到本标题的前一种和后一种化合物。

(iii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -2- 三氟乙酰胺-3- (三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10)-三烯及17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-三氟乙酰胺-3- (三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10)-三烯

将实例26(ii)两种化合物用阮内镍催化用氢还原, 然后与三氟乙酸酐反应, 分别制得本标题两种化合物。

(iv) 3-甲氧羰基-2- 三氟乙酰胺- 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯及3-甲氧羰基-4- 三氟乙酰胺- 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯

按实例1(iii)的步骤,用实例26(iii)的两种化合物替代17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10),16-四烯,分别得到本标题前一种和后一种化合物。

(v) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氨基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸及17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-4-氨基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸。

按实例1(v)的步骤,用实例26(iv)的两种化合物替代3-甲氧羰基-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯,制得本标题前一种和后一种化合物。

实例27

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-羟基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按Ungnade(Org.Syn.Coll.Vol.3,130)的方法,由17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氨基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸制得本标题化合物。

实例28

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-硝基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按Pagano(Org.Syn.Coll.,Vol.5,367)所述方法,由17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-2-氨基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸制得本标题化合物。

实例29

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-1-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

(i) N,N-二异丙基-3-甲氧基-4-硝基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -羧酰胺

按实例25(i)的步骤,用N,N-二异丙基-4-硝基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺替代N,N-二异丙基-2-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺,制得本标题化合物。

(ii) N,N-二异丙基-1-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-醇-17 β -羧酰胺

按Hylarides (J. Org. Chem., 49, 2744, 1984)的方法,用实例29(i)化合物替代3-甲基-4-硝基-雌甾酮,得本标题化合物。

(iii) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺)-1-溴-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸

按实例1(i)(iii)(v)的步骤,用实例29(ii)的化合物替代雌甾酮,得本标题化合物。

实例30

(a) 3-乙基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N-叔丁基羧酰胺)

将3-(三氟甲基磺酸酯)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N-叔丁基羧酰胺) (1.0g)、三丁基乙烯基锡烷(0.63ml)、氯化锂(260mg)、双(三苯膦)氯化钯(80mg)、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(20mg)、DMF(二甲基甲酰胺)(15ml)的混合物用水及盐水洗涤,用硫酸镁干燥,浓缩得棕色剩余物。色谱纯化得白色固体本标题化合物485mg,收率65%,熔点 66-69 $^{\circ}$ C。

(b) 3-(2'-羟乙基)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N-叔丁基羧酰胺)

将3-乙基-雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N-叔丁基羧酰胺) (100mg)于2ml THF中溶液用9-硼二环壬烷于THF中0.5M溶液(1.0ml)处理。所得溶液加热回流1.5小时,冷却至室温,用无水乙醇(4ml)、6MKOH(2滴)30%过氧化氢(0.4ml)处理。将混合物加热至50 $^{\circ}$ C,反应1.5小时,冷却,在乙酸乙酯和水之间分配。用乙酸乙酯萃取水层,将

有机物层合并，用盐水洗涤，硫酸镁干燥，浓缩得105mg 白色泡沫状本标题化合物。

(c) 17 β -(N-叔丁基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸
将3-(2'-羟乙基) -雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N-叔丁基羧酰胺) (105mg) 于丙酮(15ml)中溶液冷却至-5℃，用琼斯试剂(0.6ml, 1.5M)处理，反应2小时。加入10ml 2-丙醇和15ml水淬止反应。用二氯甲烷萃取该化合物，用盐水洗涤萃取液，硫酸镁干燥，浓缩得黄色粘稠油状物。经柱色谱法纯化，得白色固体纯的标题化合物60mg，熔点 119-123℃。

实例31

17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸
按实例20的步骤，用3-(三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) 替代3-(三氟甲基磺酸酯) -雌甾-1,3,5(10)-三烯-17 β -(N-叔丁基羧酰胺)，得到本标题化合物，熔点 125-127℃。

实例32

按实例30的步骤，应用适宜的3-三氟甲基磺酸酯衍生物作为起始物质，得到以下化合物：

(a) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10),6-四烯-3-乙酸，

(b) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10),6,8-五烯-3-乙酸，

(c) 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -2-甲基 -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-乙酸

实例33

制造式(I)化合物口服给药的制剂，按下列表Ⅲ所示各成分配比，

经筛分、混合、灌装到硬硼胶囊。

表 III

成 分	用量 (mg)
17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	50
硬脂酸镁	5
乳糖	75

实例34

按下列表IV所示配比，将蔗糖，二水硫酸钙和式(I)化合物混合并用10%明胶溶液造粒。将湿的颗粒筛分、干燥，与淀粉、滑石粉、硬脂酸混合，筛分并压制成片剂。

表 IV

成 分	用量 (mg)
17 β -(N-叔丁基羧酰胺)-雌甾-1,3,5(10)-三烯-3-羧酸	100
硫酸钙二水合物	150
蔗糖	20
淀粉	10
滑石粉	5
硬脂酸	3

实例35

将75mg 17 β -(N,N-二异丙基羧酰胺) -雌甾-1,3,5(10),16-四烯-3-羧酸钠盐分散于25ml生理盐水中，制成注射制剂。

虽然上述实例已阐明本发明之优选实施方案，但不言而喻，本发明并非限定于此处披露之详细说明，并且由后列权利要求所规定范围内之全部修改方案均受到专利权之保护。

勘 误 表

CPCH896816

1989.12.14 提交

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
权利要求书 说明书	4	2	制成适成适于	制成适于
	2	3	时间性	及时性
		7-8	时间性	及时性
	4	10	乙酸氧基	乙酰氧基
	8	倒1	种适当的碱	适当的碱
	9	2	路线 I 步	路线 I
	10	倒10	有或无机	有机或无机
	11	倒 3	重心60分	重力60分
	14	1	水烯释	水稀释
		14	硬酯	硬脂
	19	倒 3	NaBH	NaBH ₄
	22	倒 1	替代-3-	替代3-
	23	倒11	-雌甾-	雌甾-
	26	倒12	MgSO	MgSO ₄
	31	倒12	83%。(	83%。
		倒11	vi)	(vi)
	34	倒11	氯化钡	氯化钡 ^(II)
	36	1	硬硼胶囊	硬明胶胶囊