研究论文

Bezisterim 的合成新路线

高于琛[1,2]，刘亚子[1,2]，胡柠麟[1,2]，从玉文[1,2*]

（1. 广东药科大学，广东广州 510006；2. 军事科学院军事医学研究院，北京 100850）

摘要：该研究对 bezisterim（HE 3286，**1**）的合成工艺进行了改进和优化，以［（3*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*）-10,13- 二甲基 -17- 氧代 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3- 基］乙酸酯（**2**）为起始原料，经炔化反应得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3,17- 二醇（**3**）。**3** 经双酯化反应，得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3,17- 二乙酸酯（**4**）。**4** 经氧化反应得到（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-3,17- 二乙酰氧基 -17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -7- 酮（**5**）。**5** 经还原反应，得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-3,17- 二乙酰氧基 -17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -7- 醇（**6**）。**6** 经醇解、脱保护反应，得目标产物 **1**。总收率 28.3%（以 **2** 计），纯度 98.93%。该路线反应温和、操作简单、质量可控，适于工业化生产。

关键词：bezisterim（HE 3286）；抗炎；胰岛素增敏；阿尔茨海默病；帕金森病；合成

中图分类号：R914.5；TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）04-0399-08

引用：高于琛, 刘亚子, 胡柠麟, 等. Bezisterim的合成新路线[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(4): 399-406. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.04.004

The Novel Synthetic Route of Bezisterim

GAO Yuchen[1,2], LIU Yazi[1,2], HU Ninglin[1,2], CONG Yuwen[1,2*]

(*1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006; 2. Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850*)

ABSTRACT: Herein the synthesis of bezisterim (HE 3286, **1**) was improved and optimized. Using [(3*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-10,13-dimethyl-17-oxo-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl]acetate (**2**) as the starting material, an alkynylation reaction was performed to yield (3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-17-ethynyl-10,13-dimethyl-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[*a*]phenanthrene-3,17-diol (**3**). Compound **3** was then subjected to diesterification to produce (3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-17-ethynyl-10,13-dimethyl-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[*a*]phenanthrene-3,17-diacetate (**4**). Subsequently, compound **4** underwent the oxidation to yield (3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-3,17-diacetoxy-17-ethynyl-10,13-dimethyl-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[*a*]phenanthren-7-one (**5**). Compound **5** was then reduced to obtain (3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-3,17-diacetoxy-17-ethynyl-10,13-dimethyl-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-dodecahydrocyclopenta[*a*]-phenanthren-7-ol (**6**). Finally, compound **6** underwent alcoholysis and deprotection to yield compound **1**, achieving an overall yield of 28.3% (based on **2**) and the purity of 98.93%. This reaction route features mild process conditions, straightforward operation, and controllable quality, making it suitable for industrial production.

Key Words: bezisterim (HE 3286); anti-inflammation; insulin sensitization; Alzheimer disease; Parkinson disease; synthesis

Bezisterim（HE 3286，**1**），化学名为（3*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*）-17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3,7,17-

收稿日期：2025-04-24

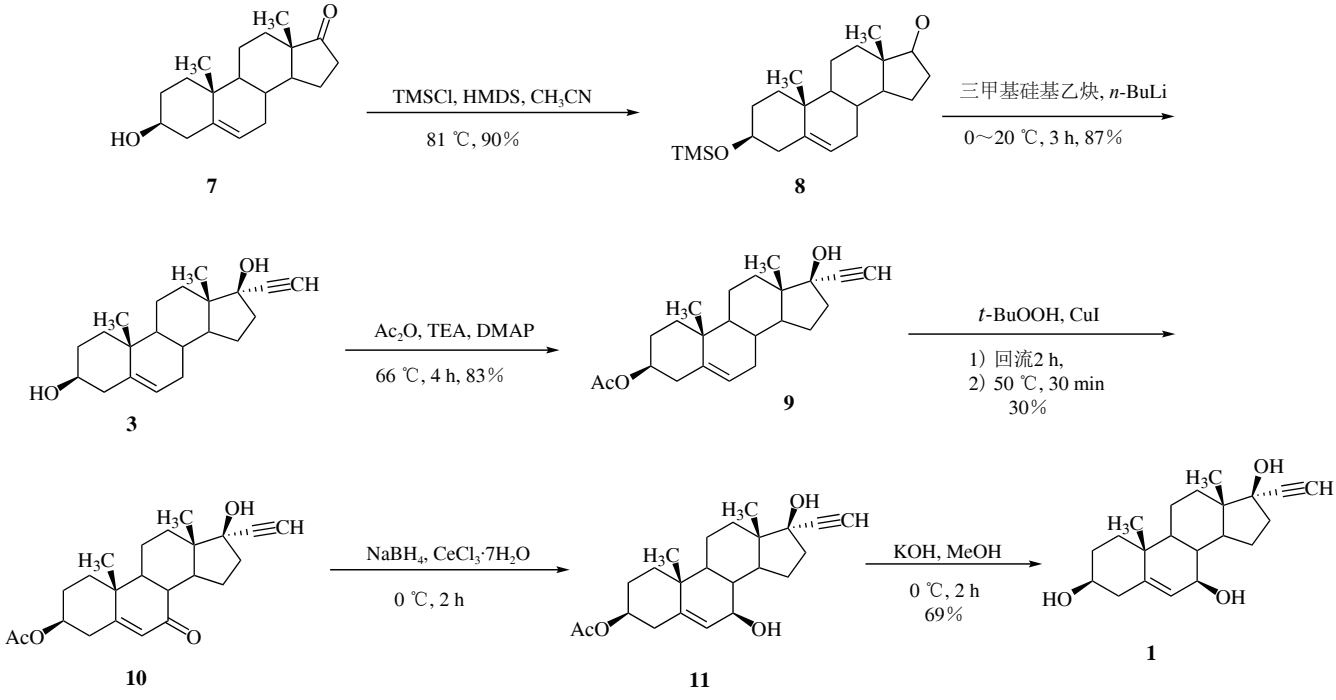
作者简介：高于琛，硕士研究生，专业方向：药物化学。

通信作者：从玉文，研究员，从事放射医学的研究。

三醇，由美国 Hollis-Eden Pharmaceuticals 公司研发，主要用于阿尔茨海默病、帕金森病、糖尿病等疾病的治疗。**1** 可通过双重靶向细胞外信号调控的激酶（extracellular signal-regulated kinases，ERK）和核因子 κB（nuclear factor κB，NF-κB）炎症通路，发挥抗炎和胰岛素增敏作用[1]。目前，针对阿尔茨海默病[1-3]，**1** 已进入Ⅲ期临床试验（NCT04669028）阶段。临床试验结果显示，接受 **1** 治疗的患者在认知功能和生物标志物方面均获得改善，未出现严重不良事件。针对帕金森病[4-6]，**1** 则已完成了Ⅱ期临床试验（NCT05083260），结果显示，**1** 与左旋多巴联用可显著改善中至重度帕金森病患者的运动控制，未出现相关不良反应。针对 2 型糖尿病，**1** 也已完成了Ⅱ期临床试验（NCT00694057），结果显示，接受 **1** 治疗的患者胰岛素敏感性显著提高[7-9]。

目前，**1** 的合成路线有 4 条，专利 CN 114478672A 和 CN 102046647A 中已进行了报道，具体如图 1、2 所示。

路线一：2009 年，Harbor BioSciences 公司通过专利 CN 102046647A 公布了 3 条路线[10]，其中路线一以（3*S*,10*R*,13*S*）-3- 羟基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -17- 酮（**7**）为起始原料，与六甲基二硅氮烷（hexamethyldisilazane，HMDS）经硅醚化反应引入羟基保护基，得（3*S*,10*R*,13*S*）-10,13- 二甲基 -3-（三甲基硅氧基）-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -17- 酮（**8**）。**8** 与三甲基硅基乙炔和正丁基锂经炔化反应引入 C_{17} 位乙炔基，得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3,17- 二醇（**3**）。**3** 与乙酸酐经乙酰化反应，得［（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-17- 乙炔基 -17- 羟基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3- 基］乙酸酯（**9**）。化合物 **9** 依次经氧化、还原、



注：TMSCl 为三甲基氯硅烷（chlorotrimethylsilane）；HMDS 为六甲基二硅氮烷（hexamethyldisilazane）；TEA 为三乙胺（triethylamine）；DMAP 为 4- 二甲氨基吡啶（4-dimethylaminopyridine）。

图 1　1 的合成路线一

Fig.1　Synthetic Route One of **1**

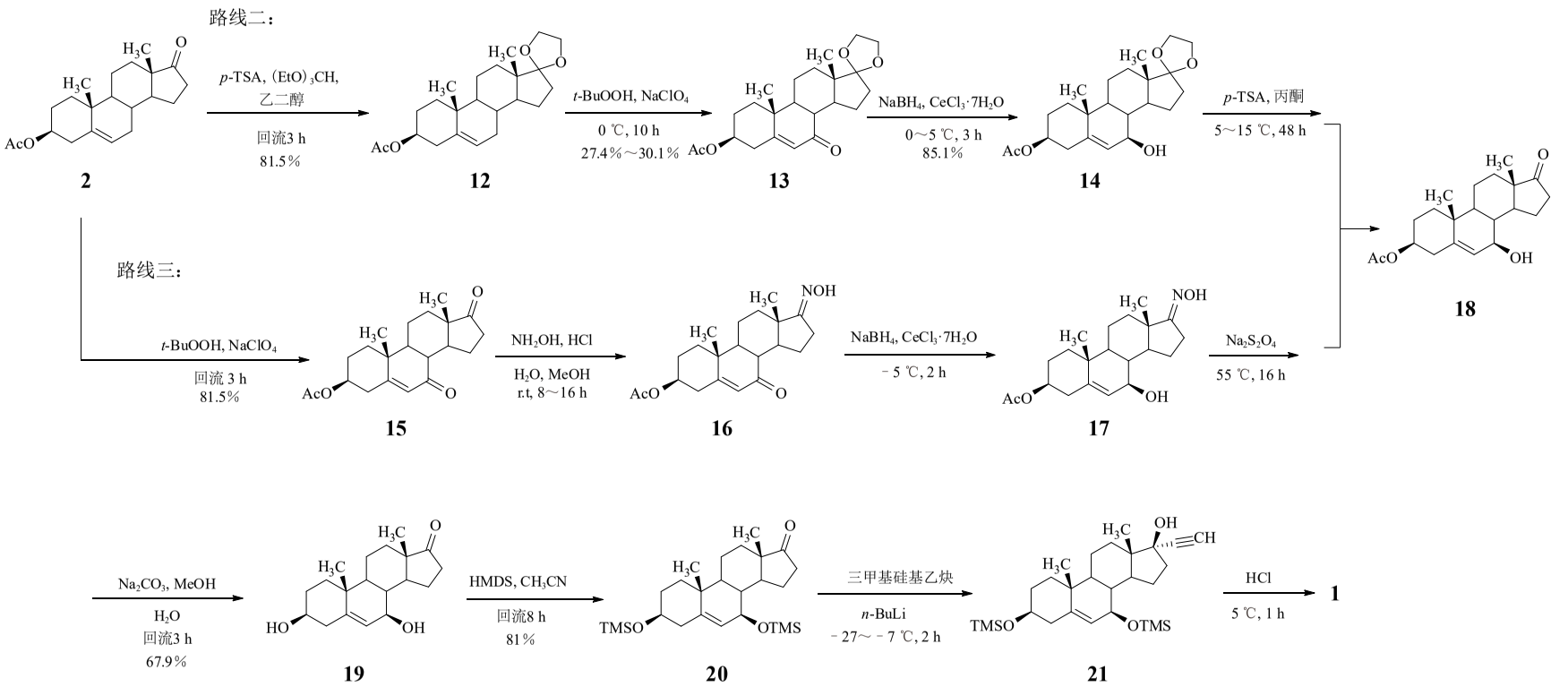


图 2　1 的合成路线二和三

Fig.2　Synthetic Routes Two and Three of **1**

碱水解反应，得目标产物**1**，共计6步。总收率13%（以**7**计），纯度97.67%。

该路线步骤少，全部转化反应耗时约15 h。但在制备［(3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-17-乙炔基-17-羟基-10,13-二甲基-7-氧代-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-3-基］乙酸酯（**10**）时，经叔丁基过氧化氢和碘化亚铜氧化引入C_7位羰基，收率仅30%，放大生产时经济性差；在制备**3**时，炔化反应中乙炔阴离子的制备使用了三甲基硅基乙炔和正丁基锂，均需要严苛的无水、无氧环境及低温操作，导致工业化能耗高、设备成本大，不适合工业化生产。

路线二：以［(3*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-10,13-二甲基-17-氧代-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-3-基］乙酸酯（**2**）为起始原料，与乙二醇经酸催化缩酮化反应引入保护基，得（3*S*,10*R*,13*S*)-10,13-二甲基螺［1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17,2'-1,3-二氧戊环-3-基］乙酸酯（**12**）。**12**与叔丁基过氧化氢、高氯酸钠经氧化反应，得（3*S*,10*R*,13*S*)-10,13-二甲基螺［7-氧代-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17,2'-1,3-二氧戊环-3-基］乙酸酯（**13**）。**13**经还原、水解、脱缩酮保护反应，得（3*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-3-乙酰氧基-7-羟基-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17-酮（**18**）。**18**脱乙酰基保护后，针对裸露的2个羟基又重新引入三甲基硅基保护，同样使用三甲基硅基乙炔和正丁基锂的加成方法炔化，得（3*S*,7*R*,10*R*,13*S*,17*S*)-10,13-二甲基-17-乙炔基-3,7-双（三甲基硅氧基）-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17-醇（**21**）。**21**经酸水解、脱保护基反应，得目标产物**1**，共计8步。总收率6%（以**2**计）。

该路线首先将羰基保护，再引入新的羰基和羟基，最后再炔化，为**1**的合成提供了新思路。但涉及多次保护基的引入和脱去，步骤烦琐；在制备**13**时，经氧化反应引入C_7位羰基，收率仅27.4%～30.1%，且氧化剂高氯酸钠投料时需长时间缓慢滴加，还需严格控制反应环境（0～5 ℃和pH 7.5～8.5），不适合工业化生产。

路线三：以化合物**2**为起始原料，**2**与叔丁基过氧化氢和高氯酸钠经氧化反应后，羟胺化成肟结构引入保护基，得（3*S*,10*R*,13*S*)-3-乙酰氧基-17-羟基亚氨基-10,13-二甲基-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十一氢-1*H*-环戊［*a*］菲-7-酮（**16**）。**16**经硼氢化钠还原后，再经硫代硫酸钠脱去羟胺保护，得中间体**18**。其后，中间体**18**到目标产物**1**的反应与路线二一致。本路线共计8步，总收率30%（以**2**计）。

该路线将总收率提至30%，但涉及3个不同保护基的引入和脱去，步骤烦琐；在制备**18**时，肟的水解条件较路线二缩酮水解更复杂、效率更低，不适合工业化生产。

2022年，浙江仙居君业药业有限公司通过专利CN 114478672A公布路线四（图3）[11]。以（3*S*,7*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,15*S*)-3,7,15-三羟基-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17-酮（**22**）为起始原料，与高氯酸经转位反应使7-羟基构型翻转，后用特戊酰氯引入酰基保护，得（3*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,15*S*)-7-羟基-3,15-双（特戊酰基）-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17-酮（**24**）。**24**经消除、氢化反应，完成雄甾D环合成，得（3*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-3-特戊酰基-7-羟基-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-17-酮（**26**）。**26**通过乙炔基格氏试剂引入乙炔基，得（3*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-乙炔基-10,13-二甲基-3-特戊酰基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-7,17-二醇（**27**）。最后，**27**经水解、脱保护基反应，得目标产物**1**，共计6步。总收率达78%（以**22**计），纯度99.2%。

该路线反应收率高，步骤精简，但起始原料是专利申请人现有产品线中以屈螺酮经生物发酵得到的中间体三羟物，市售价格昂贵且供应较少。在制备化合物**23**和**24**时，由于底物化学结构中存在多个羟基，反应选择性较差。在制备**23**时，高氯酸等强酸具有腐蚀性，对设备要求高。

本研究参考文献[10]，设计了一条**1**的合成新路线，具体如图4所示。

路线四：

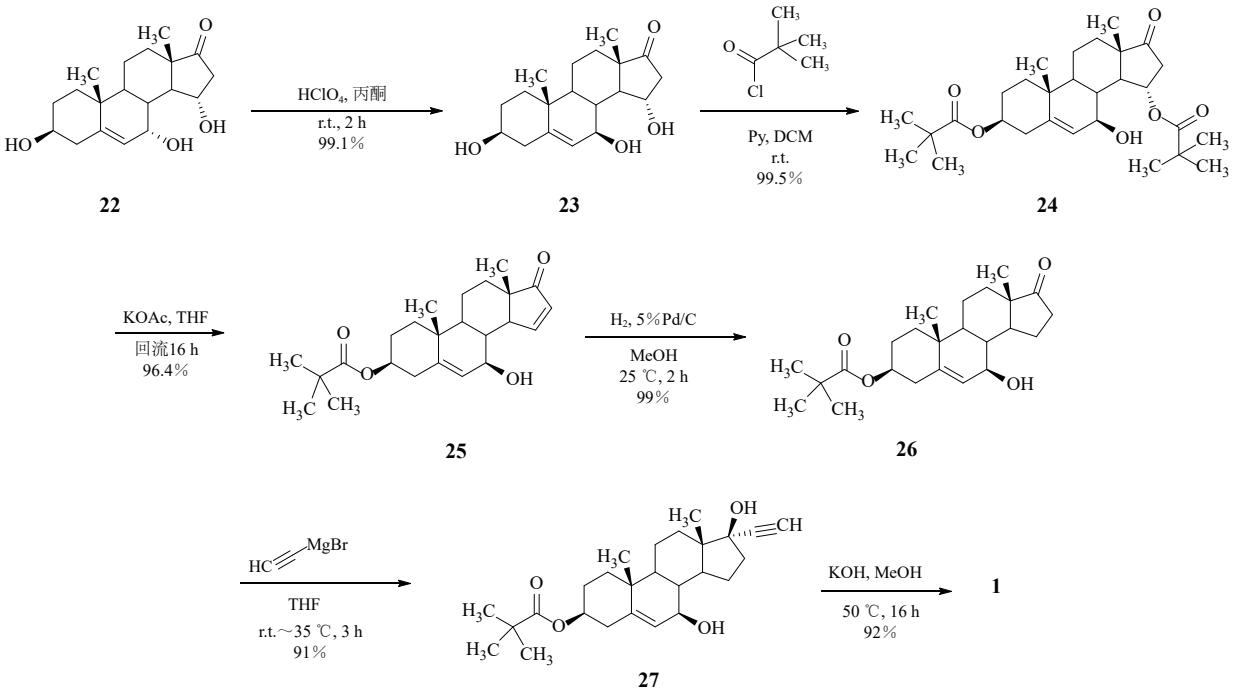
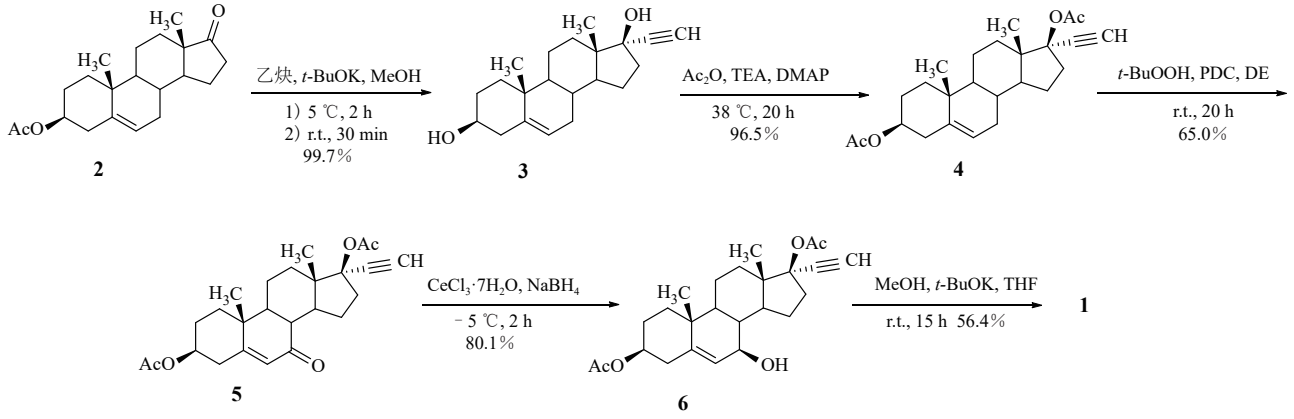


图 3　1 的合成路线四

Fig.3　Synthetic Route Four of **1**



注：PDC 为重铬酸吡啶镒（pyridinium dichromate）；DE 为硅藻土（diatomaceous earth）。

图 4　1 的合成新路线

Fig.4　The Novel Synthetic Route of **1**

以 **2** 为起始原料，与叔丁醇钾和乙炔经炔化反应，得 **3**。**3** 与乙酸酐经酯化反应，得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -3,17- 二乙酸酯（**4**）。**4** 与氧化剂重铬酸吡啶镒盐（pyridinium dichromate，PDC）、叔丁基过氧化氢，经氧化反应得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-3,17- 二乙酰氧基 -17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -7- 酮（**5**）。**5** 经还原后得（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-3,17- 二乙酰氧基 -17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -7- 醇（**6**）。**6** 经醇解、脱保护反应，得目

标产物 **1**。总收率 28.3%（以 **2** 计），纯度 98.93%。该路线为首次报道。

新路线具有以下优势。

①通过先炔化后氧化的策略，避免了路线二、三中出现的反复引入和脱去羰基、羟基保护基的问题，步骤精简为 5 步。

②在制备 **3** 时，以乙炔和叔丁醇钾作为炔化试剂，与文献[10-11]使用的正丁基锂、三甲基硅基乙炔和乙炔格氏试剂相比，使用条件温和、操作简单，收率达 98%以上，且 **3** 无需纯化即可用于下一步反应。

③在制备 **4** 时，通过延长反应时间（由 0.5 h 增至 20 h）和增加催化剂 DMAP 的用量（由催化量增加至 0.3 eq），对 C_3、C_{17} 位羟基均引入乙酰氧基保护，避免了路线一、四中 2 个羟基只引入 1 个保护基时选择性差、条件难以控制的问题，且 **4** 无需纯化即可用于下一步反应。

④在制备 **5** 时，以乙酸乙酯为溶剂，用叔丁基过氧化氢和 PDC 通过自由基和氧化协同反应的方式，使烯丙位引入羰基，收率由 30%[10]（路线二）或 27.4%[10]（路线一）提高至 64.6%。同时，优化了 **5** 的后处理方式，用甲醇和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）重结晶，产品质量稳定、可控。

⑤在制备 **6** 时，参考文献[12]中 Luche 还原反应的机制，优化氯化铈的用量（由 0.2 eq 调为 1 eq），减少了 1,4-还原副产物［(3*S*,8*R*,9*S*,10*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-3,17-二乙酰氧基-17-乙炔基-10,13-二甲基-十二氢-1*H*-环戊［*a*］菲-7-酮］和双键还原副产物［(3*S*,5*R*,7*R*,10*S*,13*S*,17*R*)-17-乙炔基-10,13-二甲基-十四氢-1*H*-环戊［*a*］菲-3,7,17-三醇］，甲醇重结晶后，收率达 80.1%。

⑥在制备 **1** 时观察到水解脱乙酰基效率低于醇解，且副反应多，收率约为 45%，因此对醇解方法进行筛选，最终选择叔丁醇钾和甲醇。该条件下 **1** 的粗产品收率达 95.7%，经筛选后，用甲醇和水（体积比 10 ∶ 1）重结晶后收率为 63%，HPLC 纯度 98.93%。

综上所述，新路线原料经济、易得，操作简单，无需柱纯化且质量可控，适合工业化生产。

实验部分

(3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-17-乙炔基-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-3,17-二醇（3）

将化合物 **2**（50 g，0.15 mol，城固县振华生物科技有限责任公司）和无水 THF（550 mL）加至 2 L 反应瓶中，控温 5 ℃，将乙炔气体以恒定流速（1 cm^3/s）持续通入反应体系，反应过程中通过鼓泡器实时监测气体流速，经减压阀控制鼓泡速率为每 1 s 产生 1 ～ 2 个气泡。缓慢加入叔丁醇钾（33.75 g，0.3 mol，北京伊诺凯科技有限公司），加毕，保温于 5 ℃搅拌反应 2 h，TLC［展开剂 石油醚和乙酸乙酯（体积比 2 ∶ 1）］跟踪反应。室温，向反应液滴加无水甲醇（30 mL），搅拌 0.5 h，滴加 20%盐酸（100 mL）中和，搅拌 0.5 h，于 35 ℃减压浓缩溶剂（200 mL），剩余物加至冰水（1 000 mL）中，搅拌析出固体，减压抽滤，滤饼用水（200 mL×3）洗涤，于 70 ℃减压干燥后得淡黄色固体 **3**（47 g，99.7%）。mp 242.5 ～ 244.6 ℃（文献[13]：241 ～ 242 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 5.26（s, 2H）, 4.59（d, *J*=4.5 Hz, 1H）, 3.28 ～ 3.30（m, 1H）, 3.24（m, 1H）, 2.12 ～ 2.17（m, 1H）, 2.03 ～ 2.11（m, 2H）, 1.93（dd, *J*=17.0、3.3 Hz, 1H）, 1.83（td, *J*=12.7、4.0 Hz, 1H）, 1.77（d, *J*=13.3 Hz, 1H）, 1.64 ～ 1.70（m, 1H）, 1.58（d, *J*=4.9 Hz, 4H）, 1.44 ～ 1.50（m, 1H）, 1.31 ～ 1.43（m, 4H）, 1.23（m, 1H）, 1.00（dd, *J*=13.7、3.7 Hz, 1H）, 0.95（s, 3H）, 0.82 ～ 0.88（m, 1H）, 0.73（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 141.28, 120.19, 88.90, 78.09, 74.98, 69.96, 50.28, 49.65, 46.13, 42.21, 38.75, 36.94, 36.12, 32.32, 32.13, 31.43, 31.11, 22.89, 20.31, 19.18, 12.65。ESI-MS（*m*/*z*）: 353.21［M+K］$^+$。

(3*S*,10*R*,13*S*,17*R*)-17-乙炔基-10,13-二甲基-1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16-十二氢环戊［*a*］菲-3,17-二乙酸酯（4）

将化合物 **3**（50 g，0.16 mol）和 DCM（500 mL）加至 1 L 反应瓶中，加 DMAP（6 g，北京伊诺凯科技有

限公司），再依次滴加三乙胺（48.3 g，0.48 mol，北京伊诺凯科技有限公司）和乙酸酐（48.73 g，0.48 mol，国药集团化学试剂有限公司），升至 38 ℃回流，搅拌反应 20 h，TLC［展开剂 石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）］跟踪反应。反应液降至室温，于 30 ℃减压浓缩至 150 mL，剩余物加至冰水（1 000 mL）中，搅拌析出固体，减压抽滤，滤饼用水（150 mL×3）洗涤后，于 70 ℃减压干燥，得棕褐色固体 **4**（61.5 g，96.5 %）。mp 158.0 ～ 161.0 ℃（文献[14]：158 ～ 160 ℃）。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 5.35（d, *J*= 2.9 Hz, 1H）, 4.41 ～ 4.47（m, 1H）, 3.53（s, 1H）, 2.54（m, 1H）, 2.27（d, *J*=7.7 Hz, 2H）, 2.00 ～ 2.04（m, 1H）, 1.98（d, *J*=2.2 Hz, 7H）, 1.95（t, *J*=5.3 Hz, 1H）, 1.85（dt, *J*=13.4、3.6 Hz, 1H）, 1.72 ～ 1.79（m, 2H）, 1.70 ～ 1.49（m, 6H）, 1.47（dt, *J*=10.4、5.2 Hz, 1H）, 1.40（td, *J*=11.1、5.9 Hz, 2H）, 1.30（m, 1H）, 1.10（td, *J*=13.8、3.7 Hz, 1H）, 0.99（s, 3H）, 0.91 ～ 0.96（m, 1H）, 0.83（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 169.72, 168.65, 139.46, 121.76, 83.77, 83.26, 77.46, 73.12, 49.22, 48.69, 46.86, 37.63, 36.78, 36.43, 36.09, 32.58, 31.66, 30.96, 27.33, 23.15, 21.08, 21.04, 20.13, 18.98, 13.11。ESI-MS（*m*/*z*）: 421.22［M+Na］$^+$。

（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-3,17- 二乙酰氧基 -17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -7- 酮（5）

将化合物 **4**（50 g，0.13 mol）和乙酸乙酯（750 mL）加至 2 L 反应瓶中，控温 5 ℃，依次加入 PDC（174.8 g，0.46 mol，北京伊诺凯科技有限公司）、硅藻土（20 g，北京伊诺凯科技有限公司），缓慢滴加叔丁基过氧化氢（85.61 g，0.95 mol，北京伊诺凯科技有限公司），滴毕，室温搅拌反应 20 h，TLC［展开剂 石油醚和乙酸乙酯（体积比 3 ∶ 1）］跟踪反应。反应液经硅藻土过滤，滤液于 35 ℃减压浓缩至干，将剩余物加甲醇和乙酸乙酯（体积比 5 ∶ 1）重结晶，趁热抽滤后静置析出固体，过滤，滤饼于 70 ℃干燥得白色固体 **5**（32.24 g，65.0 %）。mp 245.4 ～ 246.7 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 5.67（s, 1H）, 4.58（m, 1H）, 3.54（s, 1H）, 3.31（s, 1H）, 2.51 ～ 2.58（m, 3H）, 2.29 ～ 2.38（m, 2H）, 2.01（s, 3H）, 1.98（s, 3H）, 1.85 ～ 1.94（m, 2H）, 1.64 ～ 1.71（m, 4H）, 1.60（d, *J*=11.6 Hz, 1H）, 1.43 ～ 1.52（m, 3H）, 1.28（td, *J*=13.7、3.7 Hz, 1H）, 1.20（s, 3H）, 0.84（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 200.43, 169.68, 168.72, 165.06, 125.43, 83.14, 83.05, 77.45, 71.84, 48.91, 47.43, 44.83, 42.43, 38.01, 37.11, 36.79, 35.27, 31.81, 26.92, 25.45, 21.08, 20.97,20.21,16.82, 13.34。ESI-MS（*m*/*z*）: 435.20［M+Na］$^+$。

（3*S*,10*R*,13*S*,17*R*）-3,17- 二乙酰氧基 -17- 乙炔基 -10,13- 二甲基 -1,2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16- 十二氢环戊［*a*］菲 -7- 醇（6）

将化合物 **5**（50 g，0.12 mol）和无水 THF（500 mL）加至 2 L 反应瓶中，控温 －5 ℃加七水氯化铈（45 g，0.12 mol，北京伊诺凯科技有限公司）的无水甲醇（900 mL）溶液，继续搅拌 0.5 h，分批缓慢加入硼氢化钠（6.85 g，0.18 mol），于 －5 ℃下搅拌反应 2 h，TLC［展开剂 二氯甲烷和甲醇（体积比 12 ∶ 1）］跟踪反应。向反应液缓慢加入 10 %盐酸（90 mL），淬灭反应后于 35 ℃减压浓缩至 300 mL，剩余物加至冰水（1 000 mL）中，搅拌析出固体，减压抽滤，滤饼于 40 ℃减压干燥，后用甲醇（250 mL）重结晶，趁热抽滤后静置析出固体，滤饼于 70 ℃减压干燥得白色固体 **6**（40.2 g，80.1 %）。mp 205.2 ～ 207.0 ℃。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 5.22（s, 1H）, 4.42 ～ 4.48（m, 1H）, 4.37（d, *J*=7.3 Hz, 1H）, 3.62（t, *J*=7.7 Hz, 1H）, 3.52（s, 1H）, 3.31（s, 1H）, 2.24 ～ 2.29（m, 2H）, 1.98（d, *J*=7.8 Hz, 7H）, 1.86 ～ 1.93（m, 1H）, 1.82（d, *J*=13.3 Hz, 2H）, 1.72（td, *J*=12.7、4.3 Hz, 1H）, 1.53 ～ 1.62（m, 4H）, 1.46 ～ 1.51（m, 1H）, 1.34 ～ 1.41（m, 2H）, 1.07（td, *J*=13.7、3.7 Hz, 1H）, 1.02（s, 4H）, 0.82（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 169.74, 168.70, 139.49, 128.37, 83.61, 83.44, 77.41, 72.95, 71.50, 48.29, 47.50, 47.24, 39.87, 37.13, 37.02, 36.16, 36.04, 32.39, 27.38, 25.51, 21.10, 21.04, 20.13, 18.60, 13.21。ESI-MS（*m*/*z*）: 851.44［2M+Na］$^+$。

Bezisterim（1）

将化合物 **6**（50 g，0.12 mol）和无水 THF（500 mL）

加至 5 L 反应瓶中，加入无水甲醇（2 L），于 0 ℃下缓慢加入叔丁醇钾（40.6 g，0.36 mol），加毕，室温搅拌反应 15 h，TLC（条件同化合物 **6**）跟踪反应，滴加 5%盐酸（100 mL）中和，于 35 ℃减压浓缩溶剂至 500 mL，剩余物加至冰水（1 500 mL）中，析出固体，减压抽滤后，滤饼于 40 ℃减压干燥，用甲醇和水（体积比 10 ∶ 1，400 mL）重结晶，趁热抽滤后静置析晶，过滤，滤饼于 70 ℃干燥得白色固体 **1**（22.5 g，56.4%）。mp 256.8 ～ 258.8 ℃。纯度 98.93%［HPLC 归一化法：色谱柱 Ultimate XB-C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 A 为 0.1%的甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—5 min，A 70%；5—15 min，A 70%—40%；15—16 min，A 40%—5%；16—19 min，A 5%；19—20 min，A 5%—70%；20—27 min，A 70%）；检测器 电雾式检测器；流速 1.0 mL/min；进样量 1 μL。保留时间为 7.7 min］。手性纯度 99.71%［HPLC 归一化法：色谱柱 CHIRALPAK ® IN 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 10 mmol/L 甲酸铵水溶液和乙腈（体积比 70 ∶ 30），等度洗脱；检测波长 205 nm；柱温 25 ℃；流速 0.5 mL/min；进样量 5 μL。保留时间为 8.1 min］。^{1}H NMR（600 MHz, DMSO-d_6）δ: 5.20（s, 1H）, 5.13（s, 1H）, 4.62（s, 1H）, 4.21（s, 1H）, 3.56（d, *J*=8.2 Hz, 1H）, 3.23 ～ 3.29（m, 2H）, 2.06 ～ 2.16（m, 2H）, 2.00 ～ 2.05（m, 1H）, 1.71 ～ 1.84（m, 3H）, 1.67（d, *J*=11.6 Hz, 1H）, 1.43 ～ 1.59（m, 5H）, 1.29 ～ 1.39（m, 3H）, 0.88 ～ 0.99（m, 5H）, 0.71（s, 3H）；^{13}C NMR（150 MHz, DMSO-d_6）δ: 141.27, 127.02, 89.10, 77.78, 74.90, 71.86, 69.83, 49.96, 47.91,46.51,41.67,40.32, 39.04, 36.72, 36.06, 32.18, 31.49, 25.22, 20.34, 18.78, 12.75。ESI-MS（*m*/*z*）: 353.19［M+Na］$^+$。

参考文献：

［1］ READING C L, AHLEM C N, MURPHY M F. NM101 Phase Ⅲ study of NE3107 in Alzheimer's disease: rationale, design and therapeutic modulation of neuroinflammation and insulin resistance［J］. *Neurodegener Dis Manag*, 2021, **11**(4): 289-298.

［2］ LIU Y L, ZHANG Q, LI B Q, *et al*. Progress in the study of anti-Alzheimer's disease activity of pyrimidine-containing bioactive molecules［J］. *Eur J Med Chem*, 2025, **285**: 117199.

［3］ HAROON J, JORDAN K, MAHDAVI K, *et al*. A phase 2, open-label study of anti-inflammatory NE3107 in patients with dementias［J］. *Medicine*（Baltimore）, 2024, **103**(30): e39027.

［4］ Biovie Inc. Compositions for treatment of neurodegerative conditions: WO, 2022245532A1［P］. 2022-11-24.

［5］ Biovie Inc. Methods for the treatment of biological aging: WO, 2024091451A1［P］. 2024-05-02.

［6］ Biovie Inc. Methods for the treatment of mild cognitive impairment: WO, 2024054452A1［P］. 2024-03-14.

［7］ READING C L, STICKNEY D R, FLORES-RIVEROS J, *et al*. A synthetic anti-inflammatory sterol improves insulin sensitivity in insulin-resistant obese impaired glucose tolerance subjects［J］. *Obesity*（Silver Spring）, 2013, **21**(9): E343-E349.

［8］ LU M, PATSOURIS D, LI P, *et al*. A new antidiabetic compound attenuates inflammation and insulin resistance in Zucker diabetic fatty rats［J］. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, **298**(5): E1036-E1048.

［9］ READING C L, FRINCKE J M, WHITE S K. Molecular targets for 17*α*-ethynyl-5-androstene-3*β*,7*β*,17*β*-triol, an anti-inflammatory agent derived from the human metabolome［J］. *PLoS One*, 2012, **7**(2): e32147.

［10］ 哈博生物科学公司. 制备 17- 炔基 -7- 羟基甾族化合物和相关化合物的方法：中国，102046647A［P］. 2011-05-04.

［11］ 浙江仙居君业药业有限公司，江西君业生物制药有限公司. 一种 HE3286 的合成方法：中国，114478672A［P］. 2022-05-13.

［12］ 赵 增，许旭升，孙青龑，等. 石蒜碱2-位羟基构型翻转的探索［J］. 药学实践杂志，2016，**34**(6)：511-515.

［13］ WONG F F, CHUANG S H, YANG S, *et al*. One-pot ethynylation and catalytic desilylation in synthesis of mestranol and levonorgestrel［J］. *Tetrahedron*, 2010, **66**(23): 4068-4072.

［14］ TURUTA A M, FADEEVA T M, KAMERNITSKII A V, *et al*. Transformed steroids.180. stereospecific transformation of 17*β*-hydroxy-17*α*-ethynyl steroids into different 17*α*-substituted 17*β*-ethynyl steroids［J］. *Izv Akad Nauk SSSR Ser Khim*, 1990, (3): 675-681.