

2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α-羟基-16,17-取代-5α-雄甾烷的合成

何群

徐有恒

R972.2

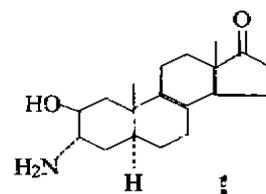
(湖南医科大学血液生理研究室, 长沙 410078)

提要 为了寻找心血管系统药物, 以表雄酮为原料, 合成了7个16, 17位取代的目标化合物: 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α-羟基-5α-雄甾-17-酮, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 17β-二羟基-5α-雄甾烷, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α-羟基-16α-溴-5α-雄甾-17-酮, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 16α-二羟基-17-氧-5α-雄甾烷, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 16α-二羟基-17-肟-5α-雄甾烷, 2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 16α-二羟基-17β-氨基-5α-雄甾烷和2β-(4'-甲基-1'-哌嗪基)-3α, 17β-二羟基-16β-氨基-5α-雄甾烷。初步药理试验结果表明它们都有不同程度的抗心律失常活性。

关键词 表雄酮; 邻氨基醇-5α-雄甾烷; 抗心律失常药

氨基甾酮(amafolone, I)系一种新型化学结构的抗心律失常药^[1-2]。它对多种试验性动物的心律失常有防治作用, 为奎尼丁样膜稳定型的抗心律失常药。

人们对氨基甾酮进行了一系列结构改造的研究, 以期找到副作用更小活性更高的类似物。1981年, Sleight等合成了雄甾和雌甾烷系列的3-氧代-16, 17-邻羟基氨基化合物, 其中有些也有抗心律失常的生物活性^[3]。根据构效关系的研究, 有膜稳定作用机制的抗心律失常药有三方面的结构要求^[4]: 1. 有亲脂性强的基团, 如甾体母核; 2. 有一个能形成氢键的酯、醚、酰胺或羟基; 3. 有亲水性的碱性氨基, 胺基在生理pH条件下可形成一个阳离子, 在细胞膜的表面阻碍离子的转运, 降低膜对离子的通透性。因此, 我们以表雄酮(I)为原料, 合成了7个目标化合物, 考察它们对心血管系统的生物活性。



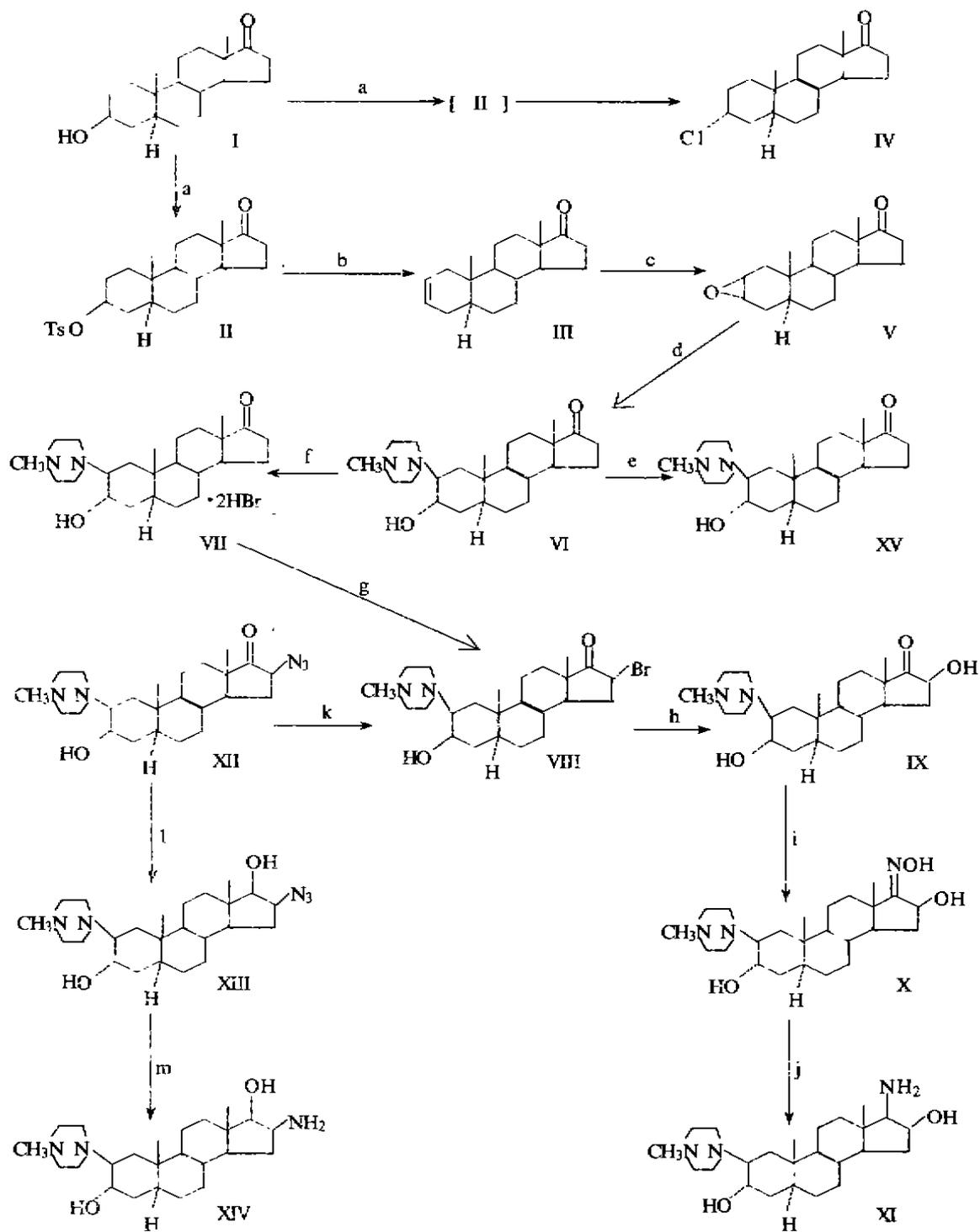
合成路线如图1所示。

由表雄酮(I)合成中间体III时, 文献^[5]方法是I与对甲苯磺酰氯在无水吡啶中45℃反应生成II, 分出II后在2, 4, 6-三甲基吡啶中回流得到III。我们试图将I与对甲苯磺酰氯在无水吡啶中的反应混合物不经分离直接回流, 一步制得III, 而革除毒性较大的2, 4, 6-三甲基吡啶。结果得到一个含氯的化合物(IV), 其熔点与3α-氯-17-氧-5α-雄甾烷^[6]一致。用波谱确证了其结构。

不经分离的II在无水吡啶中回流未能得到III, 但用分离后不含氯负离子的II即能得到III。

中间体V的碱开环反应, 文献^[7]报道水的存在可对反应起催化作用, 一般需反应72小时。我们采用甲基哌嗪与水的比例为100:40时, 可使反应缩短为50小时。

本文于1991年1月3日收到。



Scheme 1. Route for the synthesis of designed compounds and side products.

a. TsCl , $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$; b. $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$ or γ -collidine; c. CH_3COOOH , CH_3COONa ; d. $\text{CH}_3\text{N}(\text{N})$;

e. NaBH_4 , CH_3OH ; f. HBr , CH_3COCH_3 ; g. CuBr_2 , CH_3OH ; h. NaOH ; $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$; i. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; j. Na , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; k. NaN_3 ; $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$; l. NaBH_4 , CH_3OH ; m. Ni , $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

目标化合物 VIII 的获得必须经过氢溴酸盐 VII。试图从 VI 直接合成 VIII, 曾改变投料次序, 并分别采用异丙醇、四氢呋喃、冰乙酸和无水甲醇作反应溶剂均未成功。必须先成盐后再生成 VIII 的机理尚不清楚, 可能 2 位上的碱性基团对亲电试剂正溴离子的形成有阻碍作用。

从 VIII 合成 XII 时, 按文献⁽⁸⁾需加少量冰乙酸维持反应体系的酸性。但由于产物成盐, 后处理用有机溶剂萃取收率低。我们将反应毕的混合物调至碱性后再萃取, 但得到的产物熔点和红外光谱却与 VI 完全一致, 且混熔也不降。这说明碱性后处理可使 XII 16 位上的叠氮发生分解。

化合物 VI ~ XV 均未见文献报道。我们采用以氯仿引起小鼠室性纤颤的动物模型, 按 Lawson⁽⁹⁾方法进行药理实验, 结果(表 1)表明它们均有不同程度的抗心律失常活性, 其中以化合物 VI、XIV 和 XI 的作用较强, 但均不如氨苄啶。

Tab 1. Antiarrhythmic activities of 7 designed new compounds

	Control	Amafalone	VI	VIII	IX	X	XI	XIV	XV
Number of ventricular arrhythmia	15	0	3	10	4	6	2	1	5
Antiarrhythmic percentage (%)	0.0	100.0	80.0	33.3	73.3	60.0	86.7	93.3	66.7

实 验 部 分

熔点用 WL-1 型显微熔点仪测定, 未校正。红外光谱用 IR-400 型仪测定, KBr 压片。核磁共振谱用 FX-90Q 型仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。质谱用 JMS-D300 和 Varian MAT212 型仪测定。TLC 用硅胶 GH 加 0.2% CMC 调糊制板, 适当溶剂展开, 碘蒸气显色。

3 β -对甲苯磺酰氨基-5 α -雄甾-17-酮(II)

表雄酮(I) 4 g (14 mmol) 溶于无水吡啶 20 ml 中, 加对甲苯磺酰氯 4.6 g (24 mmol), 45 °C 搅拌反应 3 h。倒入水中, 放置过夜, 滤集, 得黄白色固体 6 g, 收率 97.6%, mp 150 °C 以上, 文献值⁽⁵⁾也大于 150 °C。IR (KBr) cm^{-1} 1730 (C=O), 1590 (苯环), 1350, 1170 (S=O)。

5 α -雄甾-2-烯-17-酮(III)

II 0.92 g (2.08 mmol) 溶于 2,4,6-三甲基吡啶 2.08 ml 中, 回流 3 h, 冷却后倒入约 2 倍量的稀硫酸中, 滤集, 得棕色粒状固体。95% 乙醇重结晶得白色鳞片状结晶 0.4 g, 收率 71%, mp 104 ~ 105 °C (103 ~ 105 °C)⁽⁵⁾。IR (KBr) cm^{-1} 3010 (C=CH), 1735 (C=O), 1650 (C=C)。

或 II 1.43 g (3.23 mmol) 溶于无水吡啶 2.86 ml 中, 回流 4 h, 回收吡啶得棕色半固体物。加入稀酸水溶液, 析出黄白色固体, 滤集, 得白色粉状固体 0.8 g, mp 90 ~ 92 °C。重结晶后 mp, IR 与 III 一致。

3 α -氯-5 α -雄甾-17-酮(IV)

I 0.4 g (1.4 mmol) 溶于无水吡啶 2 ml 中, 加入对甲苯磺酰氯 0.46 g (2.4 mmol),

45 °C 搅拌 3 h, 回流 4 h, 回收吡啶, 加入稀酸液, 滤集, 得淡黄色结晶 0.3 g。乙醇重结晶得 0.17 g, 收率 40%, mp 126 ~ 127 °C [125 ~ 128 °C (甲醇)]⁽⁶⁾。IR (KBr) cm^{-1} 1720 (C=O), 690 (C₃₀-Cl)。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 0.80, 0.90 (s, 6H, C_{18,19}-CH₃), 4.50 (m, 1H, C₃-H)。MS m/z 310/308 (M⁺, 1/3), 293 (M-CH₃)。

2 α , 3 α -环氧-5 α -雄甾-17-酮(V)

8% 过氧乙酸 17 ml, 水 14.1 ml 和无水醋酸钠 1.7 g 混合, 10 °C 滴加 III 的氯仿溶液 (1.7 g 溶于氯仿 13.1 ml 中)。25 °C 搅拌 17 h, 分出有机层, 洗至中性, 干燥, 浓缩, 甲醇重结晶, 得白色结晶 1.46 g, 收率 81%, mp 125 ~ 127 °C (125 ~ 127 °C)⁽¹⁰⁾。IR (KBr) cm^{-1} 1735 (C=O), 810 (甾体醚 C-O-C)。

2 β -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 α -羟基-5 α -雄甾-17-酮(VI)

V 1 g (3.5 mmol) 在 *N*-甲基吡嗪 5 ml 和水 2 ml 中回流 50 h, 回收约 2/3 的 *N*-甲基吡嗪, 加入稀酸溶解, 加入 10% NaOH 溶液, 析出固体, 滤集, 丙酮重结晶得针状结晶 0.56 g, 收率 42%, mp 180 ~ 181 °C。元素分析 C₂₄H₄₀O₂N₂, 计算值 % C 74.18, H 10.38, N 7.21; 实测值 % C 74.21, H 10.56, N 6.96。IR (KBr) cm^{-1} 3350 (OH), 1725 (C=O)。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 0.82 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.84 (s, 3H, C₁₉-CH₃), 2.26 (s, 3H, N-CH₃), 3.30 (s, 1H, C₃₂-OH, D₂O 交换后消失), 3.85 (m, 1H, C_{3 β} -H)。

2 β -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 α -羟基-5 α -雄甾-17-酮氢溴酸盐(VII)

VI 1 g (2.57 mmol) 溶于丙酮 37 ml 中, 加入 40% HBr 0.65 ml, 放置 30 min, 滤集, 乙醇重结晶得 0.7 g, 收率 49%, mp 293 ~ 295 °C (分解)。元素分析 C₂₄H₄₂O₂N₂Br₂, 计算值 % C 52.37, H 7.69, N 5.09; 实测值 % C 52.11, H 7.62, N 4.97。IR (KBr) cm^{-1} 3350 (OH), 2550 (宽 = $\overset{+}{\text{N}}\text{H}$), 1725 (C=O)。¹HNMR (D₂O) δ ppm 0.89 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.95 (s, 3H, C₁₉-CH₃), 3.05 (s, 3H, N-CH₃), 3.71 (s, 8H N-CH₂)。

2 β -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 α -羟基-16 α -溴-5 α -雄甾-17-酮(VIII)

VII 0.3 g (0.55 mmol) 溶于无水甲醇 54 ml 中, 加入 CuBr₂ 0.4 g (1.79 mmol), 75 °C 回流 6.5 h, 倒入水中, 调至碱性后用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 丙酮-正庚烷重结晶得 150 mg, 收率 59%, mp 176 ~ 177 °C (分解)。元素分析 C₂₄H₃₉O₂N₂Br, 计算值 % C 61.66, H 8.41, N 5.99; 实测值 % C 61.79, H 8.67, N 5.82。IR (KBr) cm^{-1} 3430 (OH), 1742 (C=O)。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 0.84 (s, 3H, C₁₉-CH₃), 1.50 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 2.31 (s, 3H, N-CH₃), 3.40 (s, 1H, C₁₂-OH), 3.80 (m, 1H, C_{3 β} -H), 4.50 (t, 1H, C_{16 α} -H)。MS m/z 466/468 (M⁺/M+2 1:1), 451 (M-CH₃), 449 (M-OH), 448 (M-H₂O)。

2 β -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 α , 16 α -二羟基-17-氧-5 α -雄甾烷(IX)

VIII 1 g (2.14 mmol) 溶于 75% 二甲基甲酰胺 25 ml 中, 加入 10% NaOH 溶液 1 ml (2.5 mmol), 放置 45 min, 倒入水中, 用二氯甲烷萃取, 干燥, 浓缩, 析出白色结晶, 得 0.6 g, 收率 69%, mp 209 ~ 212 °C。丙酮重结晶后 mp 237 ~ 238 °C。元素分析 C₂₄H₄₀O₃N₂, 计算值 % C 71.25, H 9.97, N 6.92; 实测值 % C 71.06, H 10.22, N 6.83。IR (KBr) cm^{-1} 3510 (OH), 3350 (OH), 1725 (C=O)。¹HNMR (CDCl₃) δ ppm 0.82 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.85 (s, 3H, C₁₉-CH₃), 2.85 (s, 3H, N-CH₃), 3.28 (s, 1H, C_{3 α} -OH), 3.85 (m, 1H, C_{3 β} -H or C_{16 β} -H), 4.35 (s, 1H, C_{16 α} -OH)。HRMS m/z 404.2951 计算值 409.5916。MS m/z 404 (M⁺) 389 (M-CH₃), 387 (M-OH), 386 (M-H₂O)。

2 β -(4'-甲基-1'-吡嗪基)-3 α , 16 α -二羟基-17-酮-5 α -雄甾烷(X)

依次将 IX 2.1 g (5.19 mmol), 盐酸羟胺 3.2 g (46 mmol), 乙酸钠 4.2 g 和 80% 乙醇 105 ml 放于圆底烧瓶内, 回流 4 h, 回收 2/3 乙醇, 倒入水中, 调至碱性, 析出结晶, 滤集, 得 1.9 g, 收率 87%, mp 230 ~ 232 °C。甲醇重结晶后 mp 246 ~ 248 °C。元素分析 $C_{24}H_{41}O_3N_3$, 计算值 % C 68.70, H 9.85, N 10.01; 实测值 % C 68.20, H 10.18, N 9.75。IR(KBr) cm^{-1} 3380(OH), 1637(C=N)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm 0.80(s, 3H, $C_{18}-CH_3$), 0.85(s, 3H, $C_{19}-CH_3$), 2.27(s, 3H, N- CH_3), 3.65 ~ 4.00(m, 3H, $C_{3\alpha}-OH$, $C_{16\beta}-H$, $C_{7\beta}-H$), 4.95(s, 1H, $C_{16\alpha}-OH$)。

$2\beta-(4'-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha, 16\alpha-\text{二羟基}-17\beta-\text{氨基}-5\alpha-\text{雄甾烷(XI)}$

X 1.3 g (3.1 mmol) 溶于绝对乙醇 90 ml 中, 分次加入金属钠 10.4 g (0.45 mol), 回流 1 h, 冷却后倒入水中, 析出白色固体, 得粗品 1.0 g。硅胶柱层析, 苯—乙酸乙酯—三乙胺(6:3:1)洗脱, 浓缩, 乙醚—甲醇重结晶得 0.6 g, 收率 48%, mp 258 ~ 260 °C。元素分析 $C_{24}H_{43}O_2N_3$, 计算值 % C 71.07, H 10.69, N 10.36; 实测值 % C 70.42, H 10.22, N 10.39。IR(KBr) cm^{-1} 3425 ~ 3200(NH_2, OH), 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm 0.82(s, 3H, $C_{18}-CH_3$), 0.89(s, 3H, $C_{19}-CH_3$), 2.35(s, 3H, N- CH_3), 3.25(s, 1H, $C_{3\alpha}-OH$), 3.60 ~ 4.00(m, 3H, $C_{16\beta}-H$, NH_2)。全去偶 ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ ppm 64.6(s, 16-C), 63.8(s, 3-C), 62.8(s, 17-C), 56.3(s, 2-C), 45.9(s, N- CH_3), 17.1(s, 19- CH_3), 11.5(s, 18- CH_3)。FAB-MS m/z 406($M^+ + 1$), 390($M - NH_2 + 1$), 388($M - OH$), 387($M - H_2O$)。

$2\beta-(4-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha-\text{羟基}-16\beta-\text{叠氨基}-17-\text{氧}-5\alpha-\text{雄甾烷(XII)}$

VIII 0.7 g (1.49 mmol) 溶于二甲酰胺 14 ml 中, 加入冰乙酸 0.09 ml, 叠氮化钠 419 mg (6.45 mmol), 室温搅拌 30 min, 倒入水中, 二氯甲烷萃取, 浓缩, 析出固体 0.3 g, 收率 47%, mp 146 ~ 147 °C (分解)。IR(KBr) cm^{-1} 3425(OH), 2092(N_3), 1735(C=O)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm 0.81(s, 3H, $C_{18}-CH_3$), 0.85(s, 3H, $C_{19}-CH_3$), 2.32(s, 3H, N- CH_3), 3.25(s, 1H, C_3-OH), 3.81(m, 1H, C_3-H), 4.19(t, 1H, $C_{16}-H$)。HRMS m/z 414.2926($M^+ - CH_3$), 计算值 414.5697。MS m/z 429(M^+), 386($M^+ - HN_3$)。

$2\beta-(4'-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha, 17\beta-\text{二羟基}-16\beta-\text{叠氨基}-5\alpha-\text{雄甾烷(XIII)}$

XII 1.3 g (3.03 mmol) 溶于甲醇 20 ml 中, 冰浴下加入 $NaBH_4$ 204 mg (5.39 mmol), 搅拌反应 1.5 h, 倒入水中, 滤集, 得白色固体 550 mg, mp 191 ~ 193 °C 收率 42%。丙酮重结晶后 mp 215 ~ 216 °C。元素分析 $C_{24}H_{41}O_2N_5$, 计算值 % C 66.79, H 9.57, N 16.23; 实测值 % C 67.05, H 9.94, N 16.19。IR(KBr) cm^{-1} 3400(OH), 2105(N_3)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm 0.70(s, 3H, $C_{18}-CH_3$), 0.83(s, 3H, $C_{19}-CH_3$), 2.27(s, 3H, N- CH_3), 3.25(s, 1H, C_3-OH)。

$2\beta-(4'-\text{甲基}-1'-\text{哌嗪基})-3\alpha, 17\beta-\text{二羟基}-16\beta-\text{氨基}-5\alpha-\text{雄甾烷(XIV)}$

XIII 0.9 g (2.09 mmol) 溶于甲醇 15 ml 和 85% 水合肼 1.7 ml (28.9 mmol) 中, 加入新鲜制备的活性阮内镍(Raney nickel), 回流 20 min, 过滤, 浓缩, 干燥得粗品 0.85 g。 Al_2O_3 柱层析(中性, 100 ~ 200 目), 用苯—乙酸乙酯—三乙胺—甲醇(6:3:1:1)洗脱, 得白色结晶 0.6 g, 收率 71%, mp 202 ~ 204 °C, 经乙醚—甲醇重结晶后 mp 212 ~ 214 °C。元素分析 $C_{24}H_{43}O_2N_3$, 计算值 % C 71.07, H 10.69, N 10.36; 实测值 % C 71.08, H 10.75, N 10.23。IR(KBr) cm^{-1} 3410(宽, OH, NH_2)。 1H NMR($CDCl_3$) δ ppm 0.71(s, 3H, $C_{18}-CH_3$), 0.87(s, 3H, $C_{19}-CH_3$), 2.30(s, 3H, N- CH_3), 3.05(s, 1H, $C_{3\alpha}-OH$), 3.50(m, 1H, $C_{16\alpha}-H$), 3.60 ~ 3.85(m, 3H, $C_{3\beta}-H$, $C_{17\alpha}-H$, $C_{17\beta}-OH$)。全去偶

^{13}C NMR(CDCl_3) δ ppm 63.1 (s, 17-C), 62.3 (s, 3-C), 60.4 (s, 16-C), 54.7 (s, 2-C), 44.0 (s, N- CH_3), 15.7 (s, 19- CH_3), 10.1 (s, 18- CH_3). FAB-MS m/z 406 ($\text{M}^+ + 1$), 391 ($\text{M} - \text{CH}_3 + 1$), 389 ($\text{M} - \text{NH}_2$), 388 ($\text{M} - \text{OH}$), 387 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$).

2β -(4'-甲基-1'-哌嗪基)- 3α , 17β -二羟基- 5α -雄甾烷(XV)

VI 0.5 g (1.29 mmol) 溶于甲醇 10 ml 中, 冰浴下分次加入 NaBH_4 87 mg (2.30 mmol), 搅拌反应 1.5 h, 浓缩, 加水析出白色结晶, 滤集, 丙酮重结晶得 0.3 g, 收率 60%, mp 205 ~ 206 $^\circ\text{C}$. 元素分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{N}_2$, 计算值 % C 73.80, H 10.84, N 7.17; 实测值 % C 73.92, H 10.83, N 6.60. IR(KBr) cm^{-1} 3425(OH), 3200(OH). ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm 0.70 (s, 3H, C_{18} - CH_3), 0.82 (s, 3H, C_{19} - CH_3), 2.35 (s, 3H, N- CH_3), 3.25 (s, 1H, $\text{C}_{3\alpha}$ -OH), 3.50 ~ 4.00 (m, 3H, $\text{C}_{3\beta}$ -H, $\text{C}_{17\beta}$ -OH, $\text{C}_{17\alpha}$ -H).

致谢 本文曾得到中国药科大学计划生育药物研究中心廖清江教授的指导。南京大学现代分析测试中心协助测定物理常数和波谱数据。

参 考 文 献

1. Vargaftig BB, et al. ORG 6001 (3 α -amino-5 α -androstane-2 β -ol-17-one hydrochloride), a steroidal anti-arrhythmic agent. *J Pharm Pharmacol* 1975; 27: 697.
2. Remme WJ, et al. Antiarrhythmic and hemodynamic effects of aminosteroid (ORG 6001) in the digitalized dog. *Eur J Pharmacol* 1976; 36: 189.
3. Skelgh T, et al. Novel 17-amino-16-hydroxy steroids of the androstane and oestrane series and derivatives thereof: processes for their preparation and pharmaceutical compositions. *Eur Pat Appl* EP33561.
4. 陈维洲. 抗心律失常药物研究的进展 药理学进展(心血管药理分册). 北京: 人民卫生出版社, 1980: 115.
5. 李志达, 等. 抗肿瘤药环磷酰胺的合成, 医药工业, 1983; (10): 1.
6. Hiromu M, et al. Studies on steroidal compounds. IX. Preparation of 17 α -chloro steroids. *Chem Pharm Bull* 1963; 11: 1409.
7. Hewett CL, et al. Amino-steroids. Part 11. 2-- and 3-amino-5 α -androstanes. *J Chem Soc (C)* 1968: 1134.
8. Schonecker VB, et al. Synthesis of vicinal steroid-azidoketone. *J für Prak Chem* 1971, 313(5): 817.
9. Lawson JM: Antiarrhythmic activity of some isoquinolin derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 160: 22.
10. Campbell MM, et al. Amino-steroids. Part 6. Stereospecific synthesis of eight isomeric steroidal vicinal 2, 3-amino-alcohols. *J Chem Soc Perkin I* 1979: 2235.

SYNTHESIS OF 2β -(4'-METHYL-1'-PIPERAZINO)- 3α -HYDROXYL-16, 17-SUBSTITUTED- 5α -ANDROSTANES

Q He and YH Xu

(Research Laboratory of Blood Physiology, Hunan Medical University Changsha, 410078)

ABSTRACT According to some studies, the vicinal amino-alcohol compounds of 5 α -androstane possess to a certain extent biological activities in cardiovascular system. In order to find new antiarrhythmic agents, seven new 2β -(4'-methyl-1'-piperazino)- 3α -hydroxyl-16, 17-substituted- 5α -androstanes were synthesized through 2 α , 3 α -epoxyl- 5α -androstane-17-one from epiandrosterone. Preliminary results of biological experiment showed that they possess to a different extent antiarrhythmic activities among which compounds VI, XI and XIV showed higher activities than others.

Key words Epiandrosterone; Vicinal aminoalcohol- 5α -androstane; antiarrhythmic agent