

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07J 63/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480004595.2

[43] 公开日 2006年3月22日

[11] 公开号 CN 1751061A

[22] 申请日 2004.2.19

[21] 申请号 200480004595.2

[30] 优先权

[32] 2003.2.19 [33] DE [31] 10307103.2

[86] 国际申请 PCT/EP2004/001629 2004.2.19

[87] 国际公布 WO2004/074309 德 2004.9.2

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.19

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 亚历山大·希里施 奥拉夫·彼得斯

克里斯蒂安·格格

格哈德·西迈斯特

埃伯哈德·翁格尔

贝恩德·门岑巴赫

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

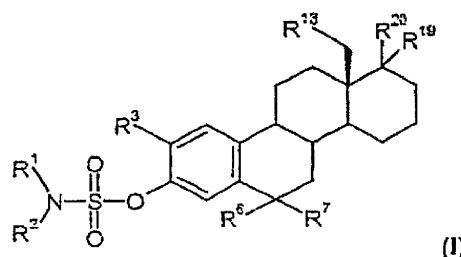
权利要求书 7 页 说明书 20 页

[54] 发明名称

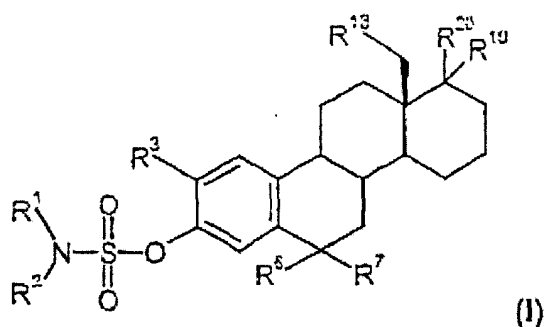
具有抗肿瘤活性的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯及其药物可接受的盐, 其中 R³ 代表 C₁-C₅ 烷基或 C₁-C₅ 烷氧基。本发明还涉及该化合物在制备用于治疗通过抑制微管蛋白聚合可对其产生积极影响的肿瘤疾病的药物中的应用。本发明化合物的特征在于 D-高取代, 特别是其抑制微管蛋白聚合的造影, 并由此可用于例如治疗前列腺癌。



1、通式 I 的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯及其药物可接受的盐，



其中

R^1 和 R^2 相互独立地代表氢原子、甲基、 C_1 - C_4 酰基或苯甲酰基，

R^3 代表 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_5 烷氧基或 $-O-C_nF_mH_o$ 基团，其中 $n = 1、2、3、4、5$ 或 6 ， $m > 1$ 且 $m+o = 2n+1$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢原子、羟基、氨基或基团 NHR^8 ，其中 R^8 是乙酰基，或

R^6 和 R^7 一起组成脞 NOH ，

R^{13} 代表氢原子或甲基，

R^{19} 代表氢原子或氟原子，

R^{20} 代表氢原子、氟原子、羟基、 C_1 - C_5 烷氧基、 C_1 - C_5 烷基或 $-O-C_nF_mH_o$ 基团，其中 $n = 1、2、3、4、5$ 或 6 ， $m > 1$ 且 $m+o = 2n+1$ ，或代表基团 $SO_2NR^1R^2$ ，

R^{19} 和 R^{20} 一起代表氧原子、亚甲基、二氟亚甲基、单氟亚甲基或脞 NOR^{21} ，其中 R^{21} 是氢原子或 C_1 - C_5 烷基。

2、如权利要求 1 所述的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中 R^3 代表甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或 2,2,2-三氟乙氧基。

3、如权利要求2所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R³代表甲氧基。

4、如权利要求1—3之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R⁶和R⁷分别代表氢原子。

5、如权利要求1—4之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R¹⁹为氢原子。

6、如权利要求1—5之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R²⁰代表氢原子或羟基。

7、如权利要求1—6之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R¹代表氢原子。

8、如权利要求1—7之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R²代表氢原子或酰基。

9、如权利要求1—8之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，其中R¹³代表氢原子或甲基。

10、如权利要求1所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯，即

- 1) 2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 2) 2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 3) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 4) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 5) 2-甲氧基-6-肟基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 6) 2-甲氧基-6-(O-甲基肟基)-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

- 7) 6 α -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 8) 6 α -乙酰基氨基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 9) 2-甲氧基-6-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 10) 17 α -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 11) 17 α β -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 12) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α β -二基双氨基磺酸酯
- 13) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 α β -二基双-(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 14) 17 α -二氟-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 15) 17 α -氟-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 16) 17 α β -氟-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 17) 2-甲氧基-17 α -肟基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 18) 2-甲氧基-17 α -(甲基肟基)-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 19) 2,17 α β -二甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 20) 2,17 α β -二甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 21) 17 α β -乙氧基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 22) 17 α β -乙氧基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 23) 2-甲氧基-17 α β -(n-丙氧基)-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 24) 2-甲氧基-17 α β -甲基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 25) 17 α β -二氟甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

- 26) 17a β -氟甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 27) 17a β -乙基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 28) 2-甲氧基-17a(20)-亚甲基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 29) 17a(20)-二氟亚甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 30) 17a(20)-氟亚甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 31) 2-甲氧基-17a-氧代-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 32) 2-甲氧基-17a-氧代-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 33) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 34) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 35) 2-甲氧基-6-肟基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 36) 2-甲氧基-6-(*O*-甲基肟基)-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 37) 6 α -羟基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 38) 6 α -乙酰基氨基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 39) 17a β -羟基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

- 40) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双氨基磺酸酯
- 41) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双-(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 42) 17a-二氟-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 43) 17a α -氟-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 44) 17a β -氟-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 45) 2-甲氧基-17a-肟基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 46) 2-甲氧基-17a-(甲基肟基)-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 47) 2,17a β -二甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 48) 17a β -乙氧基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 49) 2-甲氧基-17a β -(n-丙氧基)-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 50) 2-甲氧基-17a β -甲基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 51) 17a β -二氟甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 52) 17a β -氟甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

- 53) 17a β -乙基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 54) 2-甲氧基-17a(20)-亚甲基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 55) 17a(20)-二氟亚甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 56) 17a(20)-氟亚甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 57) 2-乙基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 58) 2-乙基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 59) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 60) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 61) 2-乙基-17a β -羟基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 62) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双氨基磺酸酯
- 63) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双-(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 64) 2-乙基-17a β -甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 65) 2-乙基-17a β -乙氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯。

11、如权利要求1—10之一所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯在制备药物中的应用。

12、如权利要求11所述的2-取代的D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯的应用，其是制备用于治疗通过抑制微管蛋白聚合可对其产生积极影响的肿瘤疾病的药物。

13、如权利要求 11 或 12 所述的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯的应用，其中至少一种其它活性成分用于药物的制备中。

14、如权利要求 11—13 之一所述的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯的应用，其是制备用于治疗男性及女性性腺、男性和女性生殖器官包括乳腺的肿瘤疾病的药物。

15、如权利要求 11—14 之一所述的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯的应用，其是制备用于治疗乳腺癌的药物。

16、如权利要求 11—14 之一所述的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯的应用，其是制备用于治疗前列腺癌的药物。

17、一种药物组合物，其含有至少一种如权利要求 1—10 之一所述的通式 I 化合物及药物学相容性的辅料和/或载体以及任选的至少一种其他活性成分。

具有抗肿瘤活性的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

技术领域

本发明涉及 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯及其在制备具有抗肿瘤活性的药物中的应用。

背景技术

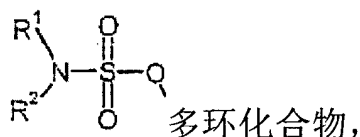
微管是存在于大多数真核细胞中的细胞器，且在其中负责多种功能如有丝分裂、细胞内运动、细胞迁移和细胞形态的表现。微管是由微管蛋白组成的聚合物，该微管蛋白又代表由 α -单元及 β -单元组成的二聚体。这些杂二聚体与两个鸟苷三磷酸（GTP）分子相结合，其中一个 GTP 稳固结合，另一个是可替换的。该杂二聚体以头尾排列的方式聚合形成丝状高分子，即所谓的原丝，原丝又堆积成管状细胞器——微管。微管恒定地生成及降解。生成与降解之间的平衡依赖于新的 GTP-微管蛋白亚型的有效性（availability）及第二个被结合的 GTP 的水解速率。在正端，新的亚单元得以培育，相反地，在负端，亚单元向外部扩散。已知细胞毒性物质如秋水仙碱、长春碱、长春新碱、紫杉醇、埃坡霉素（epothilone）、鬼臼毒素、五加前胡素（steganicin）、combretastatin 及 2-甲氧基雌二醇可影响微管的生成或降解（微管蛋白聚合和微管蛋白解聚），从而可以阶段特异性的方式影响细胞的分裂。这主要涉及快速增长的肿瘤细胞，其生长很大程度上不受细胞内调节机制的影响。这类活性成分通常适用于治疗恶性肿瘤。

此外，Fotsis 等在 *Nature* 1994 368, 237-239 中报道 2-甲氧基雌二醇可抑制肿瘤的生长和血管生成。

Cushman 等在 *J. Med. Chem.* **1995** 38, 2041-2049 中研究了 2-甲氧基雌二醇的细胞毒性作用以及微管蛋白聚合抑制作用，此外，还在 *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2323-2334 中报道 2-烷氧基-6-肟基雌二醇衍生物能抑制微管蛋白聚合以及 [³H]-秋水仙碱与微管蛋白结合。此处涉及的 2-烷氧基-6-肟基雌二醇衍生物在抑制微管蛋白聚合方面具有与活性比 2-甲氧基雌二醇更高的 2-乙氧基雌二醇相当的活性。

相反地，甾体-3-氨基磺酸酯在文献中被描述为甾体硫酸酯酶抑制剂：

WO 93/05064 涉及到下式化合物

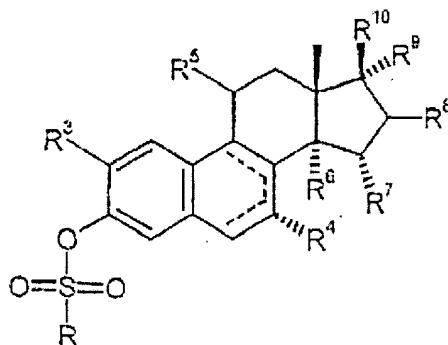


其中， R^1 和 R^2 各自独立地为氢原子或甲基，条件是 R^1 与 R^2 基团中至少一个为氢原子；且基团-O-多环化合物为 3-甾醇，其硫酸酯可被具有甾体硫酸酯酶活性的酶水解。未明确公开在甾体骨架的 2 位被特异性取代的化合物。

US 6,011,024 基于 WO 93/05064 并涵盖例如其中主要的氨基磺酸酯官能团与六元环结合的所有化合物。依然未明确揭示在甾体骨架 2 位被特异性地取代的化合物。

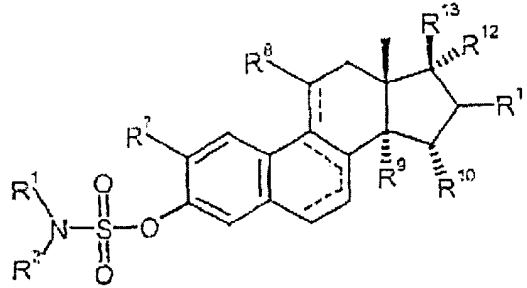
WO 96/05216 涉及 C2-未取代的雌-1,3,5(10)-三烯-氨基磺酸酯衍生物。

WO 96/05217 涉及含下列通式活性成分的药物组合物：



其中 $R = \text{NH}_2$; $R^3 = \text{C}_{1-5}$ 烷氧基、OH; R^8 、 R^9 及 R^{10} 各自独立地为 H、OH; R^9 和 R^{10} 一起组成=O。此处所揭示的药物组合物可用于女性避孕、更年期 HRT 以及妇科和男性科 (andrological) 疾病如乳腺癌或前列腺癌。

WO 97/14712 涉及下述通式的甾体氨基磺酸酯衍生物:



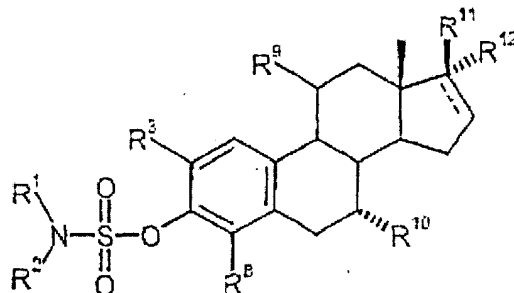
其中 R^1 代表酰基、烷氧羰基、氨羰基、磺酰基或氨磺酰基; R^2 可代表氢原子或金属原子; R^7 及 R^8 各自独立地代表 H、OH 和 C_{1-5} 烷氧基; R^{13} 、 R^{12} 及 R^{11} 各自独立地代表 H 或 OH。

WO 98/42729 涉及其中在 C2 位可由烷氧基取代的 16-卤素-取代的 1,3,5(10)-三烯-3-单氨基磺酸酯以及 3,17 β -双氨基磺酸酯。16-卤素取代既可增加硫酸酯酶抑制作用又可增加相应氨基磺酸酯衍生物的雌激素活性。

除 3-氨基磺酸酯官能团外, 17-氨基磺酸酯官能团的引入使雌激素活性显著降低。

WO 98/24802 涉及抑制雌酮硫酸酯酶的氨基磺酸酯, 并明确提及 2-甲氧基雌酮氨基磺酸酯。作为潜在的治疗应用, 在说明书中提及乳腺癌, 但未提及前列腺癌。

同样, **WO 99/33858** 中也记载了下式的雌酮硫酸酯酶抑制剂



其中 R^1 和 R^2 各自独立地代表 H、烷基或一起组成哌啶、吗啉、哌嗪； $R^3 = H, CN, NO_2, CO_2R^4$ ； $R^8 = H, NO_2, NR^6R^7$ 。在其说明书中，乳腺癌作为可能的治疗学应用被提及。

在 **WO 99/33859** 以及 **US 2002/0032180** 中描述了抗雌激素性化合物，它们适合用于治疗不同的、主要是雌激素依赖性的疾病。优选的化合物具有雌-1,3,5(10)-三烯构建块而且在 11-和 17-位被取代。特别优选的是 17-脱氧-雌-1,3,5(10)-三烯化合物。2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯也落入该通式范围内，但是没有明确提及相应的化合物。

WO 99/64013 涉及具有细胞信号调节剂（如 $TNF\alpha$ ）的氨基磺酸酯衍生物药物组合物。在该组合中，2-甲氧基雌酮氨基磺酸酯作为优选的氨基磺酸酯而提出明确的权利要求，但许多其它甾体-3-氨基磺酸酯同样落在该通式范围中。对于该发明的药物组合物或包含于其中的甾体-3-氨基磺酸酯（优选为具有至少一个 2-烷氧基取代基）的作用机制，该发明记载：1) 抑制肿瘤细胞中的葡萄糖吸收；2) 抑制肿瘤血管生成；3) 微管的降解；4) 诱导凋亡。**WO 00/76487** 涉及可抑制 $TNF\alpha$ -诱导的芳香化酶活性的物质。同样地，其对 2-烷氧基雌酮-3-氨基磺酸酯、优选为 2-甲氧基雌酮氨基磺酸酯提出权利要求。

WO 01/18028 描述了非雌激素类雌酮硫酸酯酶抑制剂 *N*-乙酰基-18a-取代的甾体-3-基氨基磺酸酯，如 16 α -氟-2-甲氧基-18a-高雌二醇-(*N*-乙酰基氨基磺酸酯) 或 16 α -氟-2-甲氧基-18a-高雌酮-(*N*-乙酰基氨基磺酸酯)。

在 *Cancer* **2000**, 85, 983-994 中，对 2-甲氧基雌二醇、多西他赛（docetaxel）和紫杉醇诱导的肝细胞瘤中的细胞凋亡以及其与活性氧的相关性进行了比较。

Potter 等在 *Int. J. Cancer* **2000**, 85, 584-589 中研究了 2-甲氧基雌酮氨基磺酸酯与 2-甲氧基雌酮相比对乳腺癌细胞及诱导的乳腺肿瘤生长的作用，并发现 2-甲氧基雌酮氨基磺酸酯在治疗乳腺癌方面具有显著的治疗前景。

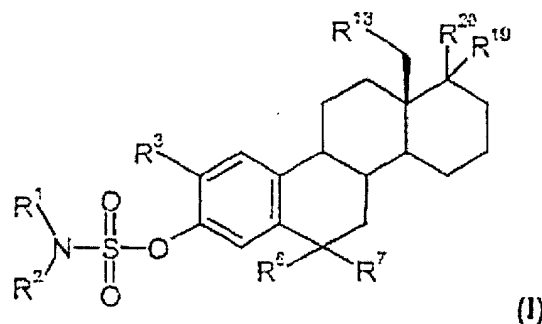
Potter 等在 *Molecular and Cellular Endocrinology* **2000**, *160*, 61-66 中研究了 2-甲氧基雌酮和 2-甲氧基雌酮-3-氨基磺酸酯在 MCF-7 乳腺癌细胞中对脱氧葡萄糖吸收的抑制作用，其中以 10 μm 即可抑制葡萄糖吸收 25 至 49%（也可用 2-甲氧基雌二醇和 2-甲氧基雌酮），因此，由于该类化合物能抑制葡萄糖吸收，从而可能具有抑制乳腺癌的治疗前景。

Potter 等在 *Cancer Research* **2000**, *60*, 5441-5450 中记载了 2-甲氧基雌酮-氨基磺酸酯以及 2-乙氧基雌酮氨基磺酸酯作为对乳腺癌细胞具有体外抗癌活性并从而可任选地在体内具有活性的新型抗微管蛋白活性化合物。在 *J. Steroid Biochem. and Mol. Biol.* **1999**, *69*, 227-238 中报道了抑制甾体硫酸酯酶活性是治疗激素依赖性乳腺癌的重要出发点。该文章明确提及 2-甲氧基雌酮氨基磺酸酯、17-去氧雌酮氨基磺酸酯以及雌酮氨基磺酸酯。无论单环或双环，非甾体氨基磺酸酯都能抑制甾体硫酸酯酶，但不如相应的甾体衍生物有效。

发明内容

本发明目的在于制备可有效抑制微管蛋白聚合的其它可用化合物。

因此，根据本发明，本发明的目的是通过提供以下通式 I 的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯以及其药理学可接受的盐而实现的：



其中

R¹和 R²相互独立地代表氢原子、甲基、C₁-C₄酰基或苯甲酰基，

R^3 代表 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_5 烷氧基或 $-O-C_nF_mH_o$ 基团，其中 $n=1、2、3、4、5$ 或 6 ， $m > 1$ 且 $m+o = 2n+1$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢原子、羟基、氨基或基团 NHR^8 ，其中 R^8 是乙酰基，

或 R^6 和 R^7 一起组成脞 NOH ，

R^{13} 代表氢原子或甲基，

R^{19} 代表氢原子或氟原子，

R^{20} 代表氢原子、氟原子、羟基、 C_1-C_5 烷氧基、 C_1-C_5 烷基或 $-O-C_nF_mH_o$ 基团，其中 $n=1、2、3、4、5$ 或 6 ， $m > 1$ 且 $m+o = 2n+1$ ，或代表基团 $SO_2NR^1R^2$ ，

R^{19} 和 R^{20} 一起代表氧原子、亚甲基、二氟亚甲基、单氟亚甲基或脞 NOR^{21} ，其中 R^{21} 是氢原子或 C_1-C_5 烷基。

此外，本发明包括作为药物活性成分的新物质、其生产、其治疗应用以及包含该新物质的药物调剂形式（dispensing forms）。

本发明通式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐可用于制备用于治疗能通过抑制微管蛋白聚合而对其产生积极作用的肿瘤疾病的药物。

出人意料的是，已确定本发明的 2-取代的 D-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯在体外对微管蛋白聚合的抑制比 2-甲氧基雌二醇本身高很多。本发明化合物可抑制肿瘤细胞的增殖，并且同样具有体内抗肿瘤活性。

此外，本发明化合物具有比 2-甲氧基雌二醇更好的口服生物利用度。

R^3 或 R^{20} 中的 C_1-C_5 烷基可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或新戊基。

R^1 和 R^2 中的酰基是指如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基或戊酰基。

R^3 或 R^{20} 中的 C_1-C_5 烷氧基可由甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基或新戊氧基所代表。

根据本发明优选使用以下通式 I 化合物，其中：

R^1 代表 H、甲基、乙酰基、丙酰基、丁酰基，特别是 H；

R^2 代表 H、酰基；

R^3 代表甲基、乙基、甲氧基、2, 2, 2-三氟乙氧基；

R^6 和 R^7 都代表氢原子或一起组成肟；

R^{13} 代表 H 或甲基；

R^{19} 代表 H；

R^{20} 代表 H、OH、 C_1-C_5 烷氧基，特别是 H、OH。

根据本发明，特别优选为分别使用下述化合物。

- 1) 2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (1)
- 2) 2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 3) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (2)
- 4) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 5) 2-甲氧基-6-肟基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 6) 2-甲氧基-6-(O-甲基肟基)-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 7) 6 α -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 8) 6 α -乙酰基氨基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 9) 2-甲氧基-6-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 10) 17 α -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (3a)

- 11) 17a β -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
(3b)
- 12) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双氨基磺酸酯
(4)
- 13) 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双-(N-乙酰基)-
氨基磺酸酯
- 14) 17a-二氟-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 15) 17a α -氟-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 16) 17a β -氟-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 17) 2-甲氧基-17a-肟基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 18) 2-甲氧基-17a-(甲基肟基)-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺
酸酯
- 19) 2,17a β -二甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 20) 2,17a β -二甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨
基磺酸酯
- 21) 17a β -乙氧基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸
酯
- 22) 17a β -乙氧基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰
基)-氨基磺酸酯
- 23) 2-甲氧基-17a β -(n-丙氧基)-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺
酸酯
- 24) 2-甲氧基-17a β -甲基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 25) 17a β -二氟甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺
酸酯
- 26) 17a β -氟甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸
酯
- 27) 17a β -乙基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

- 28) 2-甲氧基-17a(20)-亚甲基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 29) 17a(20)-二氟亚甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 30) 17a(20)-氟亚甲基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 31) 2-甲氧基-17a-氧代-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 32) 2-甲氧基-17a-氧代-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 33) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 34) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 35) 2-甲氧基-6-肟基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 36) 2-甲氧基-6-(O-甲基肟基)-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 37) 6 α -羟基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 38) 6 α -乙酰基氨基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 39) 17a β -羟基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 40) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双氨基磺酸酯
- 41) 2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双-(N-乙酰基)-氨基磺酸酯

- 42) 17a-二氟-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 43) 17a α -氟-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 44) 17a β -氟-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 45) 2-甲氧基-17a-肟基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 46) 2-甲氧基-17a-(甲基肟基)-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 47) 2,17a β -二甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 48) 17a β -乙氧基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 49) 2-甲氧基-17a β -(n-丙氧基)-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 50) 2-甲氧基-17a β -甲基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 51) 17a β -二氟甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 52) 17a β -氟甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 53) 17a β -乙基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 54) 2-甲氧基-17a(20)-亚甲基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯

- 55) 17a(20)-二氟亚甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 56) 17a(20)-氟亚甲基-2-甲氧基-17a,18a-二高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 57) 2-乙基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 58) 2-乙基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 59) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 60) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 61) 2-乙基-17a β -羟基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 62) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双氨基磺酸酯
- 63) 2-乙基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17a β -二基双-(N-乙酰基)-氨基磺酸酯
- 64) 2-乙基-17a β -甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯
- 65) 2-乙基-17a β -乙氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯。

具体实施方式

药理学资料

1、微管蛋白聚合的抑制

在多种模型中测试了本发明的化合物。

本发明通式 I 的化合物的卓越之处在于其对微管蛋白聚合的抑制远高于 2-甲氧基雌二醇。微管蛋白聚合的影响的体外试验按如下方法进行：

根据 Shelanski 等 (Shelanski 等 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1973**, *70*, 765-8)，微管蛋白从猪脑中经循环装配/释放 (cyclic assembling/disassembling) 而纯化。使用的缓冲系统包括以下成分：20 mmol 的 PIPES (1,4-哌嗪-二乙烷-磺酸, pKa 6.8)、80 mmol 的 NaCl、0.5 mmol 的 MgCl₂、1 mmol 的 EGTA (乙二醇-双-(2-氨基亚乙基)-四乙酸)。

为测试活性成分，使用的蛋白浓度为 1 mg/ml（约 10^{-5} mmol 的微管蛋白）。根据 Lowry 法（Lowry 等, *J. Biol. Chem.* **1951**, 193, 265-75）用牛血清白蛋白作为标准品进行蛋白的测定。在 0.25 mmol 的 GTP 存在下加热样品至 37°C 以实施微管蛋白的装配。

通过比浊法在波长 340 nm 处测定微管蛋白的形成。通常在 20 分钟后达到平衡状态，其中微管蛋白的装配物（assemble）浓度（对应于微管浓度）不再增大且浊度值不再增加。

通过在开始装配或平衡状态时加入活性成分对其进行测试。用浊度曲线与对照的偏差来表征其活性。为了监测活性和评估所测定的浊度值，通常在用 1% 的乙酸双氧铀水溶液进行负染色后，实施该装配物的透射电子显微镜研究（CEM 902 A, Zeiss/Oberkochen）。

表 1

名称	微管蛋白聚合的抑制 IC ₅₀ [μm]
2-甲氧基雌二醇	2.7
(2)	0.95

2. 细胞增殖的抑制

本发明的化合物的特征是对细胞增殖的有效抑制。

在 96 孔微量滴定板上进行以下细胞系的细胞培养：

1. MaTu/ADR 多重耐药性人乳腺肿瘤细胞 (Epo GmbH Berlin), 5000 个细胞/孔；
2. HCT116 人结肠肿瘤细胞 (ATCC CCL-247), 3000 个细胞/孔；
3. NCI-H460 人非小细胞肺癌细胞 (ATCC HTB-177), 3000 个细胞/孔；
4. DU145 人前列腺肿瘤细胞(ATCC HTB-81), 5000 个细胞/孔；
5. HMVEC 人原代皮肤微血管内皮细胞, 7500 个细胞/孔。

在细胞孵化培养箱中于 37°C 下温育 24 小时后，用结晶紫对微量滴定板内的细胞进行着色（参比板），而测试板上的细胞用测试物质在浓度为 0.1-10 μm 下以及只用 DMSO 溶剂（溶剂对照）温育 4 天。通过用结晶紫对细胞染色来测定细胞增殖。结晶紫的消光在 595 nm 处用光度测定法进行测定。在将消光值对参比板（0%）、溶剂对照（100%）归一化后测定测试板上细胞数量的变化百分数。由物质浓度来确定细胞生长的半数最高抑制率（IC₅₀），其中细胞数目为溶剂对照的细胞数的 50%。

表 2

名称	细胞增殖的抑制 IC ₅₀ [μm]				
	NCI-H460	HCT116	DU145	MaTu/ADR	HMVEC
紫杉醇	0.004	0.004	0.004	0.4	0.004
2-甲氧基雌二醇	1.8	1.1	1.9	0.2	2.2
(1)	0.18	0.18	0.5	< 0.1	0.22
(2)	0.6	0.6	0.6	0.2	0.5
(4)	1.8	1.8	2.8	0.8	0.6

剂量

通常，当每日剂量含每公斤体重 5 μg 至 50 mg 的本发明化合物时可获得满意的效果。对于较大的哺乳动物例如人，推荐的每日剂量为每公斤体重 10 μg 至 30 mg。

根据病人的年龄及体质，本发明化合物的适宜剂量为每公斤体重每日 0.005 到 50 mg，必要时该每日剂量可给药一次或多次。

然而，基于雌激素氨基磺酸酯的特殊储库效应，本发明的化合物也可以大于每日一次的间隔给药。

基于新化合物的药物制剂的配制依照本领域已知的方式实施，通过将活性物质与通常用于制剂的载体、填充剂、影响分解的物质、粘合剂、

润湿剂、润滑剂、吸收剂、稀释剂、矫味剂、着色剂等一同处理，并转化为所需的给药形式。此处可参见文献 Remington's Pharmaceutical Science, 15th Edition, Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980)。

对于口服给药，尤其适合的是片剂、包衣片、胶囊、丸剂、散剂、颗粒剂、锭剂、混悬剂、乳剂或溶液剂。

对于非胃肠道给药，注射和输液制剂均可。

对于关节内注射，可应用相应的晶体混悬剂。

对于肌肉注射，可应用水性和油性注射液或混悬剂以及相应的储库型制剂。

对于直肠给药，该新化合物可以栓剂、胶囊、溶液剂（如以灌肠剂的形式）以及软膏的形式用于全身和局部治疗。

对于该新化合物的肺部给药，其可以气雾剂和吸入剂的形式应用。

对于局部施用，可应用明胶、软膏、油膏（fatty ointment）、乳膏、糊剂、散剂、乳剂（milk）和酊剂。为达到足够的药理作用，在这些制剂中，通式 I 的化合物的剂量应为 0.01%-20%。

本发明包括本发明通式 I 的化合物在制备药物、尤其是用于治疗通过抑制微管蛋白聚合能产生积极影响的肿瘤疾病的药物中的应用。

本发明通式 I 的化合物优选用于制备治疗男性及女性性腺、男性和女性生殖器官包括乳腺的肿瘤的药物，尤其是前列腺癌或乳腺癌。

本发明还涉及一种药物组合物，其含有至少一种本发明特别优选的任选地为药物学/药理学相容性盐的形式的化合物，不含或含药物学相容性的辅料和/或载体。

这些药物组合物和药物可用于口服、直肠、阴道、皮下、经皮、静脉内或肌肉内给药。除通常使用的载体和/或稀释剂之外，它们还包含至少一种本发明特别优选的化合物。

本发明的药物利用常用的固体或液体载体或稀释剂以及与预期的给药方式及剂量相应的常用药用辅料，并以已知的方法进行制备。优选的

制剂包含适用于口服给药的调剂形式。这种调剂形式为例如片剂、薄膜衣片剂 (film tablet)、包衣片剂、胶囊、丸剂、散剂、溶液剂或混悬剂或其它储库方式。

包含至少一种本发明化合物的药用组合物优选为口服给药。

也可考虑使用非胃肠道制剂如注射溶液剂。另外，作为制剂也可提及如栓剂以及用于阴道给药的制剂。

相应的片剂可通过下述方法得到，例如将活性成分与已知辅料例如惰性稀释剂如葡萄糖、糖、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂如淀粉或明胶；润滑剂如硬脂酸镁或滑石粉；和/或用于达到储库效果的物质如羧基聚亚甲基 (carboxyl poly 亚甲基)、羧甲基纤维素、醋酸纤维素酞酸酯、或聚醋酸乙烯酯相混合。片剂也可由若干层组成。

相应地，包衣片剂可通过以常用的片剂包衣剂例如聚乙烯基吡咯烷酮或虫胶、阿拉伯胶、滑石、氧化钛或糖将片芯包衣制备，片芯的制备与片剂类似。就此而言，包衣片剂的壳也可由若干层组成，其中可应用上述提及的片剂辅料。

含有本发明通式 I 的化合物的溶液剂或混悬液可包含其他口味改善剂 (taste-improving agent) 如糖精、环拉酸盐 (cyclamate) 或糖，以及例如矫味剂如香草或柑橘提取物。另外它们还可包含助悬辅料如羧甲基纤维素钠或防腐剂如对羟基苯甲酸。

含有本发明通式 I 的化合物的胶囊可通过例如将如通式 I 的化合物与惰性载体如乳糖或山梨醇相混合后装入明胶胶囊中来制备。

适宜的栓剂可例如通过与用于该目的的载体如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物混合来制备。

为治疗前列腺癌，本发明的化合物可以与下列一种或多种活性成分联合给药：

- 1) 抗雄激素如 CPA、氟他胺、casodex 等

- 2) 促性腺激素 (GnRH) 激动剂
- 3) 5 α -还原酶抑制剂如非那雄胺
- 4) 细胞生长抑制剂
- 5) VEGF-激酶抑制剂
- 6) 抗促孕激素
- 7) 抗雌激素
- 8) 反义寡核苷酸
- 9) EGF 抗体
- 10) 雌激素

并且, 本发明通式 I 的化合物可用于治疗或预防其它上述未提及的病理症状。

本发明通式 I 的化合物可用下述方法进行制备:

合成通法部分

如文献 (T. Nambara 等, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *18*, 474-480) 所述, 雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮衍生物的 2 位碳原子的官能化优选为通过傅克酰基化反应 (Friedel-Crafts acylation) 进行。

在改变 3 位的保护基后, 通过 Baeyer-Villiger 氧化反应 (M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, Wiley Sons **2001**, 1417-1418 以及该文所引用的文献) 生成 2-羧基-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮。将该酯皂化并在碱性条件下与相应的卤代烷反应转化为 2-烷基醚。或者, 该已知的 17-酮可被还原、醚化。3 位保护基团的断裂可如文献 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, **1999**, 249-275) 所述进行。该方法或从文献中 (P. N. Rao, J. W. Cessac, *Steroids* **2002**, *67*, 1065-1070 及其所引用的文献) 得知的其它方法可用于 18a-高衍生物或者 17a, 18a-二高衍生物。

优选通过傅克酰基化反应获得的 2-酰基衍生物可通过以硼氢化钠还原随后经氢化生成相应的 2-烷基衍生物。

相应的 17-胍基、17-亚烷基(所谓的 Wittig 反应,参见如 S. Schwarz 等, *Pharmazie* **2001**, *56*, 843-849)、17-二氟亚甲基(Wadsworth-Emmons 反应, S. R. Piettre, L. Cabanas, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5881-4884)、以及 17 α,β -烷基衍生物也可从 2-官能化的衍生物来制备(如 R. H. Peters 等, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1642; G. E. Agoston 等, WO 02/42319), 然后在 3 位进行氨基磺酸酯化。

根据 Cushman 等(*J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2323), 6-官能化的雌激素衍生物的合成可通过用三氧化铬氧化乙酰基保护的雌激素衍生物来实施。

由 2-官能化的 17-羰基衍生物起始, 可制备 17-环氧乙烷化合物(M. Hübner, I. Noack, *J. prakt. Chem.* **1972**, *314*, 667), 然后由它们可制备相应的 17 α -高衍生物(M. Hübner, K. Ponsold, *Z. Chem.* **1982**, *22*, 186)。

17 α -氟化衍生物可由相应的 17 α -氧代或 17 α -羟基衍生物用三氟化二乙基氨基磺(diethylamino-sulfur trifluoride) (M. Hudlicky, *Org. Reactions* **1988**, *35*, 513; J. T. Welch, *Fluorine in Bioorganic Chemistry* **1991**, John Wiley, New York; S. Rozen 等, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1823-1826) 来制备, 然后进行氨基磺酸酯化。

以下将基于下述实施例非限制性地对本发明进行更详细的阐述:

实施例

制备方法

制备氨基磺酸酯的合成通法 1

在搅拌下将一当量的 17 α -高雌-1,3,5(10)-三烯衍生物溶解或混悬于二氯甲烷中, 然后与 5 当量的 2,6-二-叔丁基吡啶混合。之后, 在氩气下加入 10 当量的氨磺酰氯并于室温下搅拌。搅拌溶液直到反应完全(TLC

监测, 1-5 小时) 然后与水混合。在对酸敏感的化合物中, 事先用 10 当量的三乙胺来进行缓冲。用二氯甲烷或乙酸乙酯萃取水相若干次。合并的有机相经硫酸钠干燥并真空蒸发浓缩, 然后通过快速色谱纯化。

氨基磺酸酯酰化合成通法 2

将一当量的雌-1,3,5(10)-三烯-氨基磺酸酯或双氨基磺酸酯溶于吡啶中, 并在冰浴 (0-5°C) 冷却下与 5 当量的酸酐混合。室温下继续搅拌 1 小时然后与水混合。用二氯甲烷或乙酸乙酯萃取水相若干次。合并的有机相用 6N 盐酸, 然后用水及氯化钠溶液洗涤。接着用硫酸钠将其干燥、真空浓缩, 然后用快速色谱纯化。

根据上述合成通法制备以下根据本发明的化合物。

实施例 1

2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (1):

将 3.61 g 的 17 α -叠氮基甲基-3,17 β -二羟基-2-甲氧基-雌-1,3,5(10)-三烯和 7.5 g 的碘化钠悬浮在 250 ml 乙腈中, 然后在室温下缓慢地与 15 ml 的三甲基甲硅烷基氯混合。4 小时后, 添加另外 4 ml 的三甲基甲硅烷基氯, 并在另外 2.5 小时后, 与饱和硫代硫酸钠溶液混合, 并用二氯甲烷萃取 (3 \times)。合并的有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥, 然后在旋转蒸发器中蒸发浓缩。快速色谱 (环己烷/乙酸乙酯=10:1 \rightarrow 7:1 \rightarrow 5:1) 得到 2.12 g (67%) 无色晶体状的 3-羟基-2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.13 (s, 3H; 18- CH_3), 2.62-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.77 (dd, 2H; 6- CH_2), 3.86 (s, 3H; 2- OCH_3), 5.48 (s, 1H; 3-OH), 6.63, 6.78 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

按照合成通法使 492 mg 的 3-羟基-2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯反应, 然后通过快速色谱纯制(环己烷/乙酸乙酯 = 3:1 → 2:1)。得到 545 mg (89%) 无色晶体状的 2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.13$ (s, 3H; 18- CH_3), 2.63-2.71 (m, 1H; 17-H), 2.74-2.84 (m, 2H; 6- CH_2), 3.88 (s, 3H; 2- OCH_3), 5.00 (s, 2H; NH_2), 6.93, 7.04 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

实施例 2

2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (2):

将 600 mg 的 3-羟基-2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯溶解在 20 ml 的三甘醇中, 然后在氩气中与 15 ml 的单水合肼以及 0.8 g 的氢氧化钾混合。接着加热 2 小时至 130°C, 然后再加热 1.5 小时至 200°C。冷却至室温后, 用 6N 盐酸进行酸化, 然后用二氯甲烷萃取 (3×)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥, 然后在旋转蒸发器中蒸发浓缩。快速色谱 (环己烷/乙酸乙酯 = 100:1 → 50:1 → 20:1) 得到 541 mg (94%) 无色晶体状的 3-羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H; 18- CH_3), 2.71-2.74 (m, 2H; 6- CH_2), 3.85 (s, 3H; 2- OCH_3); 5.41 (s, 1H; 3-OH), 6.62, 6.79 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

按照合成通法 1, 使 253 mg 的 3-羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯反应, 形成产物, 然后通过快速色谱进行纯制 (甲苯/乙酸乙酯 = 20:1 → 10:1)。得到 217 mg (68%) 无色晶体形式的 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (2)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H; 18- CH_3), 2.67-2.82 9m, 2H: 6- CH_2), 3.86 (s, 3H: 2- OCH_3), 4.97 (s, 2H: NH_2), 6.93, 7.02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

实施例 3

17 α -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (3a) 和 **17 β -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (3b)**:

将 298 mg 的 2-甲氧基-17a-氧代-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (2) 溶解在 20 ml 的甲醇和 10 ml 的四氢呋喃中, 然后在用冰冷却的情况下与 115 mg 的硼氢化钠混合。2 小时后, 与丙酮混合, 然后在旋转蒸发器中蒸发浓缩。残留物用 6N 盐酸进行酸化, 然后用二氯甲烷萃取 (2 \times)。合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥, 并在旋转蒸发器中蒸发浓缩。快速色谱纯制 (n-己烷/乙酸乙酯 = 3.2 \rightarrow 1:1) 得到 35 mg (12%) 的 α -差向异构体 **3a** 以及 276 mg (92%) 的 β -差向异构体 **3b**, 它们是无定形固体的形式。

3a: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.86$ (s, 3H; 18- CH_3), 3.42 (dd, $^3J_{eq} = ^3J_{ax} = 2.7$ Hz, 1H; 17 β -H), 3.86 (s, 3H; 2- OCH_3), 5.14 (s, 2H; NH_2), 6.92, 7.02 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

3b: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84$ (s, 3H; 18- CH_3), 3.25 (dd, $^3J = 4.3$ 和 11.3 Hz, 1H; 17 α -H), 3.87 (s, 3H; 2- OCH_3), 5.07 (s, 2H; NH_2), 5.29 (s, 1H; OH), 6.93, 7.03 (2 s, 2H; 1-H, 4-H).

实施例 4

2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二基双氨基磺酸酯 (4):

根据合成通法, 使 62 mg 的 17 β -羟基-2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3-基氨基磺酸酯 (**3b**) 反应, 形成产物, 然后通过快速色谱进行纯制 (甲苯/乙酸乙酯=3:1)。得到 55 mg (74%) 无色油状的 2-甲氧基-17a-高雌-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二基双氨基磺酸酯 (**4**), 其缓慢结晶。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 0.84$ (s, 3H; 18- CH_3), 3.76 (s, 3H; 2- OCH_3), 4.06 (dd, $^3J = 4.3$ and 11.7 Hz, 1H; 17 α -H), 6.97, 7.00 (2 s, 2H; 1-H, 4-H), 7.37 (s, 2H; NH_2), 7.82 (s, 2H; NH_2).