

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/58 (2006.01)

C07J 71/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680021378.3

[43] 公开日 2008 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 101227912A

[22] 申请日 2006.6.12

[21] 申请号 200680021378.3

[30] 优先权

[32] 2005.6.14 [33] US [31] 60/690,545

[86] 国际申请 PCT/US2006/022790 2006.6.12

[87] 国际公布 WO2006/138212 英 2006.12.28

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.14

[71] 申请人 基利得科学公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 W·R·贝克 M·斯塔西亚克

B·C·吉尔顿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 庞立志 黄可峻

权利要求书 4 页 说明书 98 页

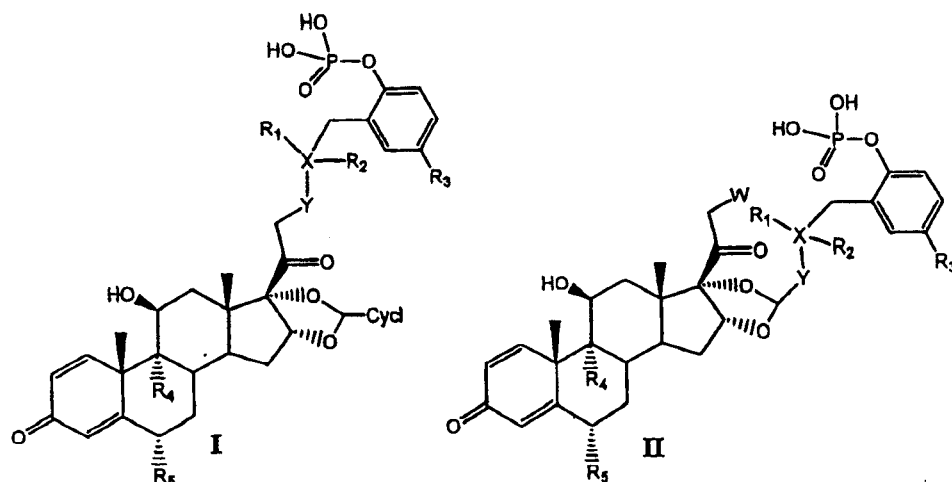
[54] 发明名称

用于治疗肺炎和支气管收缩的作为类固醇和
 β -激动剂的协同前药的取代苯基磷酸酯

[57] 摘要

本发明涉及用于通过雾化给药以抑制肺炎和支气管收缩的制剂的皮质类固醇和取代苯基磷酸酯(β -激动剂衍生物)的协同前药。协同前药优选被配制在溶解于 pH 为 5.0-7.0 的四分之一生理盐水中的小体积溶液(10-500 μ L)中,用于通过雾化或干粉吸入器产生的质量中位平均直径主要在 1-5 μ 之间的气雾剂治疗呼吸道炎症和支气管收缩。

1. 式 I 或 II 的化合物和它们的药物可接受盐,



其中:

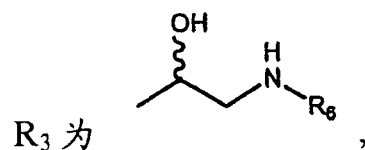
X 为 S、N 或含氮杂环, 其中杂环中的氮原子与 R_1 和 R_2 连接;

W 选自 Cl、F、OH、 ONO_2 、OCO-烷基、OCO-芳基、CN、S-烷基和 S-芳基;

Cycl 为环烷基或碳原子被 S 或 O 取代的环烷基;

Y 不存在或为 $-Z(CH_2)_n$, 其中 $n=0-6$, Z 为 S、O、N 或 N-烷基;

R_1 和 R_2 独立地选自氢、芳基、低级烷基和取代低级烷基, 或不存在, 或共同形成具有选自 C、O、S 和 N 的 2-10 个原子的非芳香环;

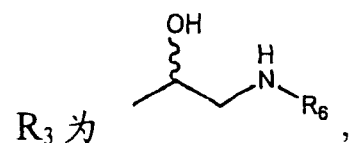


R_3 为

其中 R_6 为具有 1-12 个碳原子的烷基、芳烷基或碳链中的 1-3 个 CH_2 基团被选自 O、S 和 N 的原子取代的取代芳烷基, 和

R_4 和 R_5 独立地为 H、Cl 或 F。

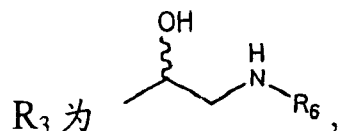
2. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物, 其中: Cycl 为环己基, R_1 为甲基, R_2 不存在, Y 为与 X 连接形成哌嗪环的 $N(CH_2)_n$,



R_3 为

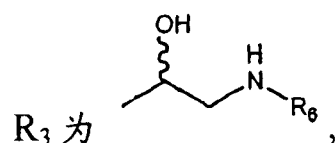
其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

3. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物, 其中: Cycl 为环己基, R_1 为甲基, R_2 不存在, Y 不存在, X 为 S,



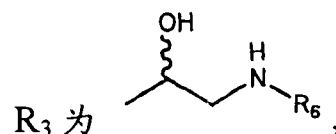
其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

4. 如权利要求 1 所述的式 II 的化合物, 其中: Y、 R_1 和 R_2 不存在, X 形成 4-四硫氢吡喃基环, W 为 OH 或 CN,



其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

5. 如权利要求 1 所述的式 II 的化合物, 其中: Y、 R_1 和 R_2 不存在, X 形成 3-吡啶基环, W 为 OH 或 CN,



其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

6. 式 1 的化合物的合成方法。

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其选自:

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基甬-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基甬-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

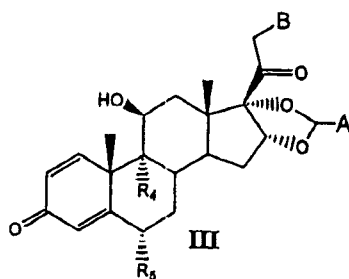
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α];

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α];

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]; 和

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α].

8. 式 III 的化合物或其药物可接受盐:



其中:

A 为环烷基 (碳原子任选地被 S、O 或 NR₁ 取代)、吡啶基或取代的吡啶基;

B 选自 NR₁R₂、咪唑基、CN、SCN、SR₁、Cl、F、OH、ONO₂、OCO-烷基和 OCO-芳基;

R₁ 和 R₂ 独立地选自氢、芳基、杂芳基、低级烷基和取代低级烷基, 或不存在, 或共同形成具有选自 C、O、S 和 N 的 2-10 个原子的非芳香环。

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其选自:

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲硫基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)];

16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-

3,20-二酮[11 β ,16 α]; 和

16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α].

10. 用于预防和治疗肺炎和支气管收缩的气雾剂制剂, 所述制剂包括约 10 μ g 到约 1000 μ g 的至少一种权利要求 1 的取代苯基磷酸酯协同前药, 其中所述制剂适于通过雾化产生主要在 1 和 5 μ 的气雾剂颗粒来给药。

11. 如权利要求 1 所述的气雾剂制剂, 其中协同前药被制备成干粉并且该制剂使用干粉吸入器进行给药。

12. 用于预防和治疗肺炎或支气管收缩的气雾剂制剂, 所述制剂包括约 10 μ g 到约 1000 μ g 的至少一种权利要求 1 的协同前药, 其中所述制剂适于通过雾化产生主要在 1 和 5 μ 之间的气雾剂颗粒来给药。

13. 用于预防和治疗肺炎或支气管收缩的气雾剂制剂, 所述制剂包括约 10 μ g 到约 1000 μ g 的至少一种权利要求 1 的协同前药, 协同前药被制备成在生理学相容和允许基质中的干粉用于气雾剂给药, 其中所述制剂适于使用能产生主要在 1 和 5 μ 的气雾剂颗粒的干粉吸入器来进行给药。

14. 预防和治疗肺炎或支气管收缩的方法, 其包括对需要这种治疗的患者施予有效量的包含约 10 μ g 到约 1000 μ g 至少一种权利要求 1 的取代苯基磷酸酯协同前药的气雾剂制剂。

15. 如权利要求 14 所述的方法, 其中当协同前药被施予到肺时, 磷酸酯基团被内源性酶裂解, 并同时独立地释放类固醇和 β -激动剂。

用于治疗肺炎和支气管收缩的
作为类固醇和 β -激动剂的协同前药的取代苯基磷酸酯

发明领域

本发明涉及通过雾化(aerosolization)输送到肺的皮质类固醇和 β -激动剂的新型协同前药(mutual prodrug)的制备。特别地, 本发明涉及作为协同类固醇- β -激动剂前药的取代苯基磷酸酯类固醇的合成、制剂和给药, 从而当被给药到肺时, 肺组织和气道中存在的内源酶降解前药, 在给药部位释放皮质类固醇和 β -激动剂(例如沙美特罗、沙丁胺醇)。所述协同前药被配制成液体或干粉, 并且所述制剂允许和适合将前药在质量中位平均直径主要在 $1-5\mu$ 之间的气雾剂中给药到气道的肺支气管空间。所配制并被给药的有效量取代苯基磷酸酯前药足以输送治疗量的类固醇和 β -激动剂用于治疗呼吸道疾病、尤其是肺炎和伴随轻微至严重哮喘的支气管收缩, 以及支气管炎或慢性阻塞性肺病(COPD)。

发明背景

哮喘是促炎症细胞(pro-inflammatory cells)主要是嗜酸性粒细胞和活化 T-淋巴细胞(Poston, 1992; Walker, 1991)浸润到支气管粘膜和粘膜下层引起的气道慢性炎症。这些促炎症细胞造成的有效化学介质包括细胞因子的分泌改变了粘膜渗透性、粘液产生和引起平滑肌收缩。所有这些因素导致气道对各种刺激性刺激物的反应性增加(Kaliner, 1988)。

在 1950 年最先作为哮喘治疗药的糖皮质激素(Carrier, 1950)仍然是对这种疾病的最有效和始终有效的治疗, 尽管它们的作用机理还未被充分理解(Morris, 1985)。可取得的证据表明, 它们发挥它们的有效抗炎性的至少一种机理是通过抑制细胞因子的释放和活性, 细胞因子能补充和激活炎性细胞如嗜酸性粒细胞(Schleimer, 1990)。通常, 嗜酸性粒细胞经历细胞凋亡或程序性细胞死亡现象, 但一些细胞因子如白细胞介素 5(IL-5)、白细胞介素-3(IL-3)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)将嗜酸性粒细胞寿命从 1 或 2 天增加到 4 天或更长, 并引起嗜酸性粒细胞激活(Kita, 1992)。Wallen(1991)首先揭示糖皮质激素能有效地阻断细胞因子的以浓度无关方式提高嗜酸性粒细胞

存活率的能力。

不幸地是，口服糖皮质激素治疗药伴有极大的不合需要的副作用，如躯干性肥胖、高血压、青光眼、葡萄糖耐受不良、内障形成加速、骨矿物质流失和心理影响，所有这些都限制了它们作为长期治疗药的使用（Goodman 和 Gilman，第 10 版，2001）。对全身性副作用的一种显而易见的解决方案是直接将类固醇药物施予到发炎部位。因此，开发了吸入皮质类固醇（ICS）以减轻口服类固醇的严重不良作用。尽管 ICS 在控制哮喘的炎症方面非常有效，但它们也对口腔和咽喉产生不需要的副作用（念珠菌病、咽喉痛、发声困难）。与口服糖皮质激素和 ICS 治疗相伴的副作用引起了对能表现出类似抗炎作用的药物的关注。已试验了各种这样的药物。例如，已尝试使用环孢霉素制剂（Szczeklik, 1991; Mungan, 1995）、甲氧蝶呤（Dyer, 1991）、醋竹桃霉素（TAO）（Wald, 1986; Shivaram, 1991）和金（Szczeklik, 1991; Dykewicz, 2001; Bernstein, 1988）使患者不用使用口服类固醇。同样，在使患者不用使用吸入类固醇的努力中，使用白细胞三烯受体拮抗剂（例如孟鲁司特[Singulair®]和扎鲁司特[Accolate®]）（Korenblat, 2001; Dykewicz, 2001; Wechsler, 1999）、秋水仙碱（Fish, 1997）、沙美特罗（Lazarus, 2001; Lemanske, 2001）和抗免疫球蛋白 E（IgE）（Dykewicz, 2001）取得了有限成功。但是，直到今天，还没有得到完全令人满意的糖皮质激素治疗的替代物。

支气管扩张药如沙丁胺醇或沙美特罗通过阻断相对的主动收缩放松气道平滑肌。这些支气管扩张药中的多数激活 β_2 -肾上腺素受体作为它们的作用模式。结果是作为哮喘和 COPD 两者作用部位的小的周围气道的直径扩张 2-3mm。

考虑与 ICS（念珠菌病、咽喉痛、发声困难）和 β -激动剂（心动过速、心律失常、低钾血）的副作用有关的所有问题和不足，非常有利的是提供一种水溶性协同类固醇- β -激动剂前药来掩盖类固醇和 β -激动剂两者的药理学性质直到这种前药到达肺，从而减轻 ICS 的口咽副作用和 β -激动剂的心血管副作用。这种协同类固醇- β -激动剂前药将被有效地输送到支气管内空间并通过肺酶的作用转化成活性药物，从而输送治疗量的两种药物到炎症和支气管收缩部位。

协同类固醇- β -激动剂前药将提供扩张气道的治疗药，从而允许第二

成分（类固醇）有效渗透并到达炎症部位。非常希望具有能在给药部位产生两种药物的缓释作用的 β -激动剂和皮质类固醇的协同前药。另外，非常希望具有这种协同前药，其被肺吸收差并充分水溶以允许其制剂和给药系统的灵活性。

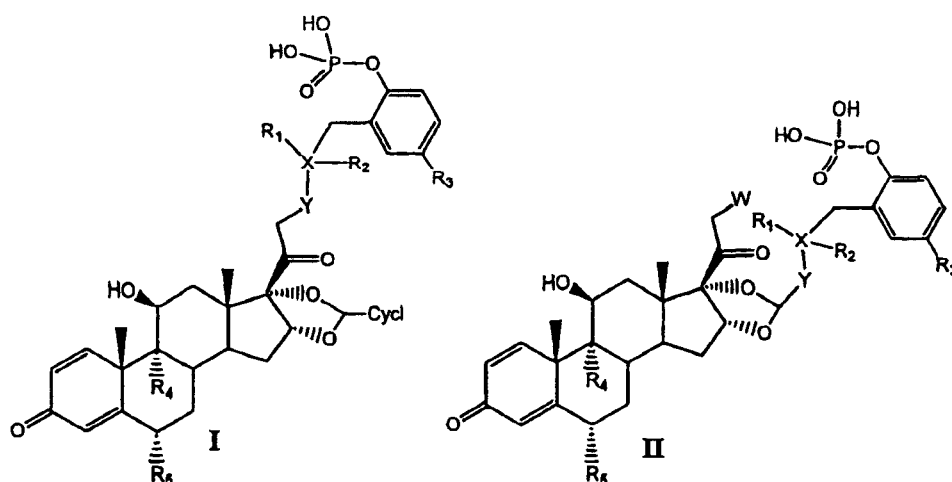
因此，本发明的主要目的是提供作为类固醇和 β -激动剂协同前药的新型取代苯基磷酸酯。

本发明的另一个目的是提供协同前药的组合物，其能稳定地作为液体或固体剂型用于雾化或干粉给药。这种组合物包含足量但不过量浓度的活性物质，可通过计量剂量吸入器、雾化喷嘴、超声、加压或振动多孔板喷雾器或通过主要在 1-5 μ 尺寸范围内的气雾剂颗粒内的干粉来被有效雾化，并调整其盐度和 pH 以允许产生患者能很好忍受的协同前药气雾剂，而且其制剂还具有充分的保存期。

发明概述

本发明涉及作为类固醇和 β -激动剂的协同前药的取代苯基磷酸酯、它们的用途以及通过吸入给药的制剂，其中吸入作为治疗肺炎和支气管收缩的方法。前药结合带电荷的磷酸酯和季铵基团，这使分子高度极性并具水溶性，且使其对肺 DNA 和蛋白质具有亲合性，从而减少了快速全身吸收以及由于吞咽引起的吸收。此外，由于协同前药在没有碱性磷酸酶时不会被激活，因此与其它组织包括肺相比，由于唾液中这种酶的最小活性和血浆中的低磷酸酶活性而消除了口咽和全身副作用（Testa 和 Mayer, 2003）。

更具体地说，本发明涉及式 I 或 II 的化合物和它们的药物可接受盐，



其中:

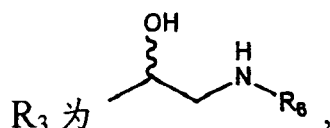
X 为 S、N 或含氮杂环, 其中杂环中的氮原子与 R_1 和 R_2 连接;

W 选自 Cl、F、OH、 ONO_2 、OCO-烷基、OCO-芳基、CN、S-烷基和 S-芳基;

Cycl 为环烷基或碳原子被 S 或 O 取代的环烷基;

Y 不存在或为 $-\text{Z}(\text{CH}_2)_n$, 其中 $n=0-6$, Z 为 S、O、N 或 N-烷基;

R_1 和 R_2 独立地选自氢、芳基、低级烷基和取代低级烷基, 或不存在, 或共同形成具有选自 C、O、S 和 N 的 2-10 个原子的非芳香环;

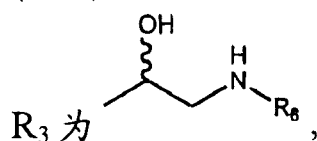


其中 R_6 为具有 1-12 个碳原子的烷基、芳烷基或碳链中的 1-3 个 CH_2 基团被选自 O、S 和 N 的原子取代的取代芳烷基, 和

R_4 和 R_5 独立地为 H、Cl 或 F。

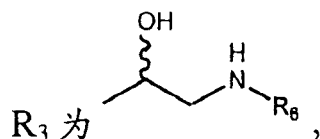
本发明目前优选的实施方案包括式 I 的化合物, 其中:

Cycl 为环己基, R_1 为甲基, R_2 不存在, Y 为与 X 连接形成哌嗪环的 $\text{N}(\text{CH}_2)_n$,



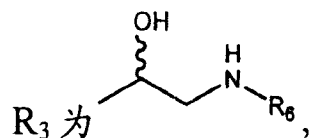
其中 R_6 为 $(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

其它优选实施方案包括式 I 的化合物, 其中: Cycl 为环己基, R_1 为甲基, R_2 不存在, Y 不存在, X 为 S,



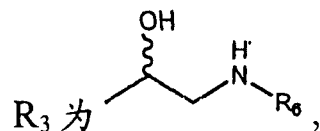
其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

本发明的其它优选实施方案包括式 II 的化合物, 其中 Y、 R_1 和 R_2 不存在, X 形成 4-四硫氢吡喃基环, W 为 OH 或 CN,



其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

本发明的其它优选实施方案包括式 II 的化合物, 其中 Y、 R_1 和 R_2 不存在, X 形成 3-吡啶基环, W 为 OH 或 CN,



其中 R_6 为 $(CH_2)_6O(CH_2)_4Ph$ 或叔丁基, R_4 为 F, R_5 为 H。

本发明的目前优选化合物的例子包括:

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 107);

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 109);

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基铈-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 115);

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基铈-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 117);

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 120);

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 122);

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α] (实施例 133);

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基

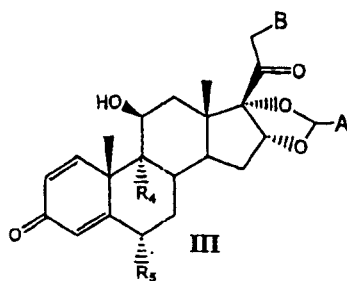
基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α] (实施例 135) ;

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α] (实施例 137) ; 和

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α] (实施例 139) 。

本发明还涉及上述优选的协同前药的合成方法, 以及通过肺酶 (特别是碱性磷酸酶) 的作用从本发明优选的协同前药释放的新型类固醇。

式 III 描述了新型类固醇,



或其药物可接受盐,

其中:

A 为环烷基 (碳原子任选地被 S、O 或 NR₁ 取代)、吡啶基或取代的吡啶基;

B 选自 NR₁R₂、咪唑基、CN、SCN、SR₁、Cl、F、OH、ONO₂、OCO-烷基和 OCO-芳基;

R₁ 和 R₂ 独立地选自氢、芳基、杂芳基、低级烷基和取代低级烷基, 或不存在, 或共同形成具有选自 C、O、S 和 N 的 2-10 个原子的非芳香环。

式 III 的本发明目前优选的新型类固醇包括:

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 27) ;

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲硫基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 51) ;

16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)] (实施例 53) ;

16,17-[吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-

3,20-二酮[11 β ,16 α] (实施例 62) ; 和

16,17-[吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α] (实施例 83) 。

本发明还涉及用于治疗选自严重至轻微哮喘、支气管炎、COPD 或与肺炎和支气管收缩有关的其它疾病中的病症的药物可接受组合物, 其包括治疗有效量的, 优选约 10 μ g 到约 1000 μ g 的至少一种式 I 或 II 的化合物或其药物可接受盐, 以及药物可接受载体。该组合物优选作为气雾剂给药, 最优选通过干粉吸入器 (dry powder inhaler) 给药。本发明还涉及用治疗有效量的至少一种式 I 或 II 的化合物或其药物可接受盐治疗这种疾病的方法。

本发明还涉及用于治疗选自严重至轻微哮喘、支气管炎和 COPD 或与肺炎和支气管收缩有关的其它疾病中的病症的皮质类固醇- β -激动剂前药组合的液体或干粉制剂, 其包括治疗有效量的, 优选约 10 μ g 到约 1000 μ g 的至少一种式 I 或 II 的化合物或其药物可接受盐。该组合物优选作为气雾剂给药, 最优选通过干粉吸入器给药。

本发明还涉及预防和治疗肺炎和支气管收缩的方法, 该方法包括对需要这种治疗的患者施予有效量的包含约 10 μ g 到约 1000 μ g 本发明的协同前药的气雾剂制剂。优选地, 当前药被给药到肺时, 磷酸酯基团被内源性酶碱性磷酸酶裂解, 使类固醇和 β -激动剂被同时独立地释放。

附图说明

图 I 和图 2 绘制了前药的酶转化过程中协同前药和活性药物的浓度对时间的曲线。

发明详述

本文使用的“芳基”定义为被选自氢、氨基、羟基、卤素、O-烷基和 NH-烷基中的 1-3 个基团取代的芳香环。芳基可为一个环或稠合形成双环芳香环体系或直线型的两个环, 如在联苯基中。芳基可在环中被 N、S 或 O 取代产生杂环体系。

本文使用的术语“烷基”指包括 1-20 个碳原子并可任选地包括选自 O、S 或 N 中的一个或多个原子的支链或直链。代表性的烷基包括甲基、丁基、己基等。

本文使用的“低级烷基”包括具有 1-10 个碳原子的取代或未取代的直链或支链烷基。代表性的低级烷基包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等。代表性的卤素取代、氨基取代和羟基取代的低级烷基包括氯甲基、氯乙基、羟基乙基、氨基乙基等。

本文使用的“环烷基”包括由 3-10 个碳原子组成的非芳香环。

本文使用的术语“卤素”是指氯、溴、氟和碘基团。

本文使用的术语“取代杂环”或“杂环基”或“杂环”是指包含选自氮、氧和硫中的杂原子的任何 3-或 4-元环或包含选自氮、氧或硫中的 1-3 个杂原子的 5-或 6-元环；其中 5-元环具有 0-2 个双键，6-元环具有 0-3 个双键；其中氮和硫原子可任选地被氧化；其中氮和硫杂原子可任选地被季化（quaternized）；并包括其中任何上述杂环被稠合到苯环或上面独立定义的另一 5-或 6-元杂环的任何双环基。氮作为杂原子的杂环是优选的。完全饱和的杂环也是优选的。优选的杂环包括：diazapinyl、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、吡丁啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、isoazolidinyl、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基和苯并噻吩基。

杂环可为未取代的，或单取代的，或二取代的，取代基独立地选自羟基、卤素、氧代（C=O）、烷基亚氨基（RN=，其中 R 为低级烷基或烷氧基）、氨基，烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基烷基、烷氧基、硫代烷氧基、低级烷基、环烷基或卤代烷基。最优选的杂环包括咪唑基、吡啶基、哌嗪基、吡丁啶基、噻唑基、三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基和苯并噁唑基。

本文使用的术语“药物可接受盐”指式 I 或 II 的化合物与无毒酸的盐或碱土金属盐。可在式 I 或 II 的化合物的最后分离和纯化中原位制备这些盐，或者，独立地通过使碱或酸官能团分别与合适的有机或无机酸或碱反应来制备。代表性的酸盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸氢盐、醋酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等。代表性的碱土金属盐的碱金属包括钠、钾、钙和镁。

本文使用的术语“烷氧基”指-O-R, 其中 R 为如上定义的低级烷基。低级烷氧基的代表性例子包括甲氧基、乙氧基、叔丁氧基等。

本文使用的术语“治疗 (treating)”除非另外说明都指反转、减轻、抑制应用这类术语的疾病或病症或这类疾病或病症的一种或多种综合症的进展或预防它们。本文使用的术语“治疗 (treatment)”涉及治疗行为, 如同上面定义的“治疗 (treating)”。

术语“生理盐水”指含有 0.9% (w/v) NaCl 的水溶液。

术语“稀释盐水”指被稀释至较低浓度的含有 0.9% (w/v) NaCl 的生理盐水。

术语“四分之一生理盐水”或“1/4 NS”指被稀释至四分之一浓度的包含 0.225% (w/v) NaCl 的生理盐水。

本文使用的术语“前药”指一种化合物, 其中该化合物的特定键通过酶的作用或通过生物学过程被断开或裂开, 从而产生或释放药物和基本生物学惰性的化合物片段。

本文使用的术语“协同前药”指由两部分或三部分构成的前药, 其中化合物的特定键通过酶的作用或通过生物学过程被断开或裂解, 从而产生或释放药物和载体, 所述载体是与其连接的药物的协同药物。

本发明的化合物可包括不对称取代的碳原子。这种不对称取代的碳原子可产生在特定不对称取代碳原子处包括立体异构体的混合物或单一立体异构体的本发明化合物。因此, 本发明化合物的外消旋混合物、非对映异构体的混合物以及单一非对映异构体都包括在本发明中。本文使用的术语“S”和“R”构型如 IUPAC 1974 RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY, Pure Appl. Chem. 45:13-30 (1976) 中所定义。术语 α 和 β 用于环状化合物的环位置。基准面的 α -侧为优选的取代基位于较低编号位置的那一侧。位于基准面相对侧上的那些取代基被指定为 β 。应注意这种用法不同于环状立体母核, 对于环状立体母核“ α ”指“面以下”并表示绝对构型。本文使用的术语 α 和 β 构型如 CHEMICAL ABSTRACTS INDEX GUIDE-APPENDIX IV (1987) 203 段中所述。

本发明还涉及制备本发明的化合物的方法和用于这类方法中的合成中间体, 如下面详细描述。

I. 本发明的化合物的制备

可通过图 I-VII 中图示的方法制备本发明的化合物。

到协同皮质类固醇- β -激动剂前药的集中途径包括:

a) 活性磷酸酯- β -激动剂衍生物的合成 (图 I、II 和 III);

b) 类固醇类似物的制备 (图 IV 和 V);

c) 用活性 β -激动剂衍生物烷基化类固醇类似物, 然后进行最后的去保护 (图 VI 和 VII)。

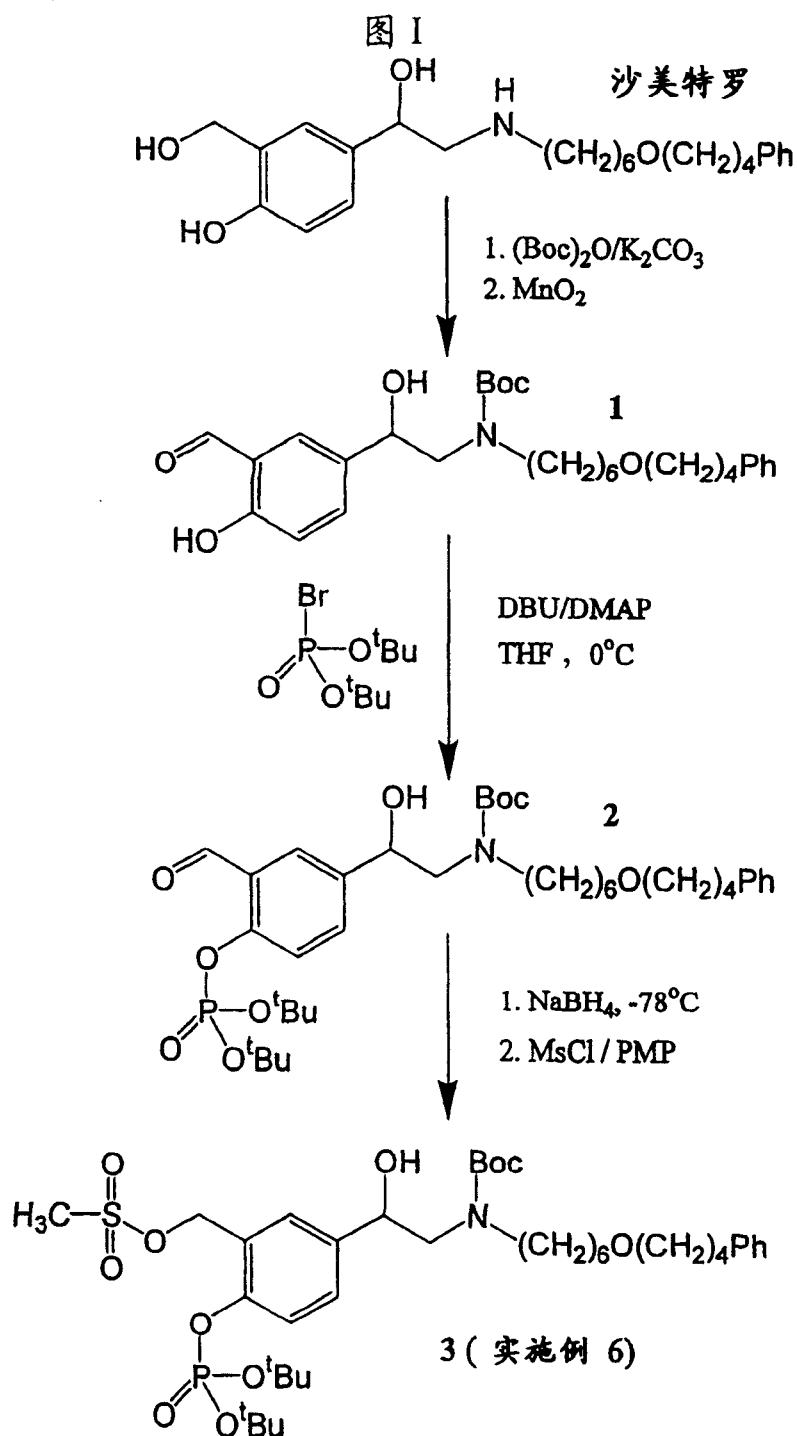


图 II

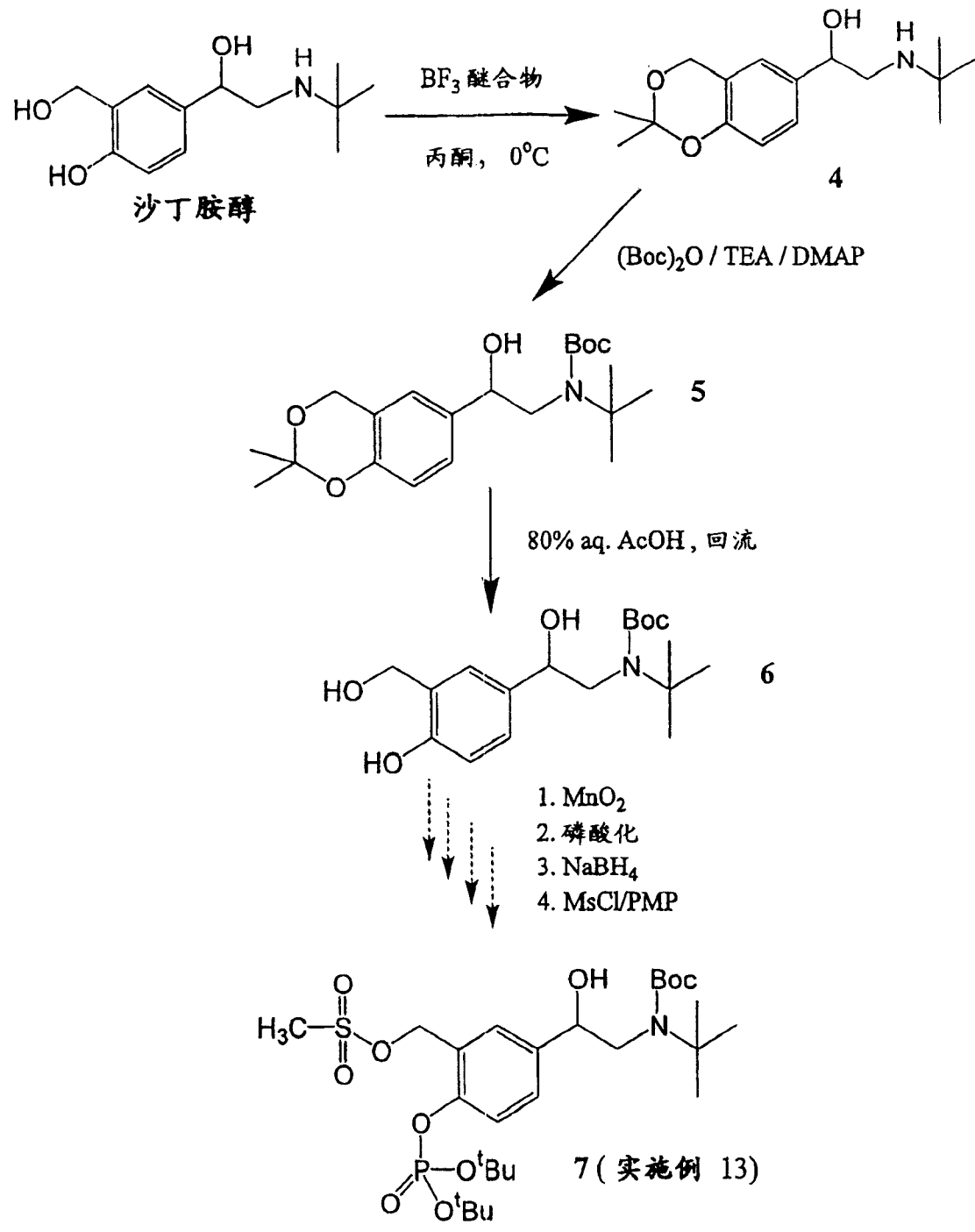


图 III

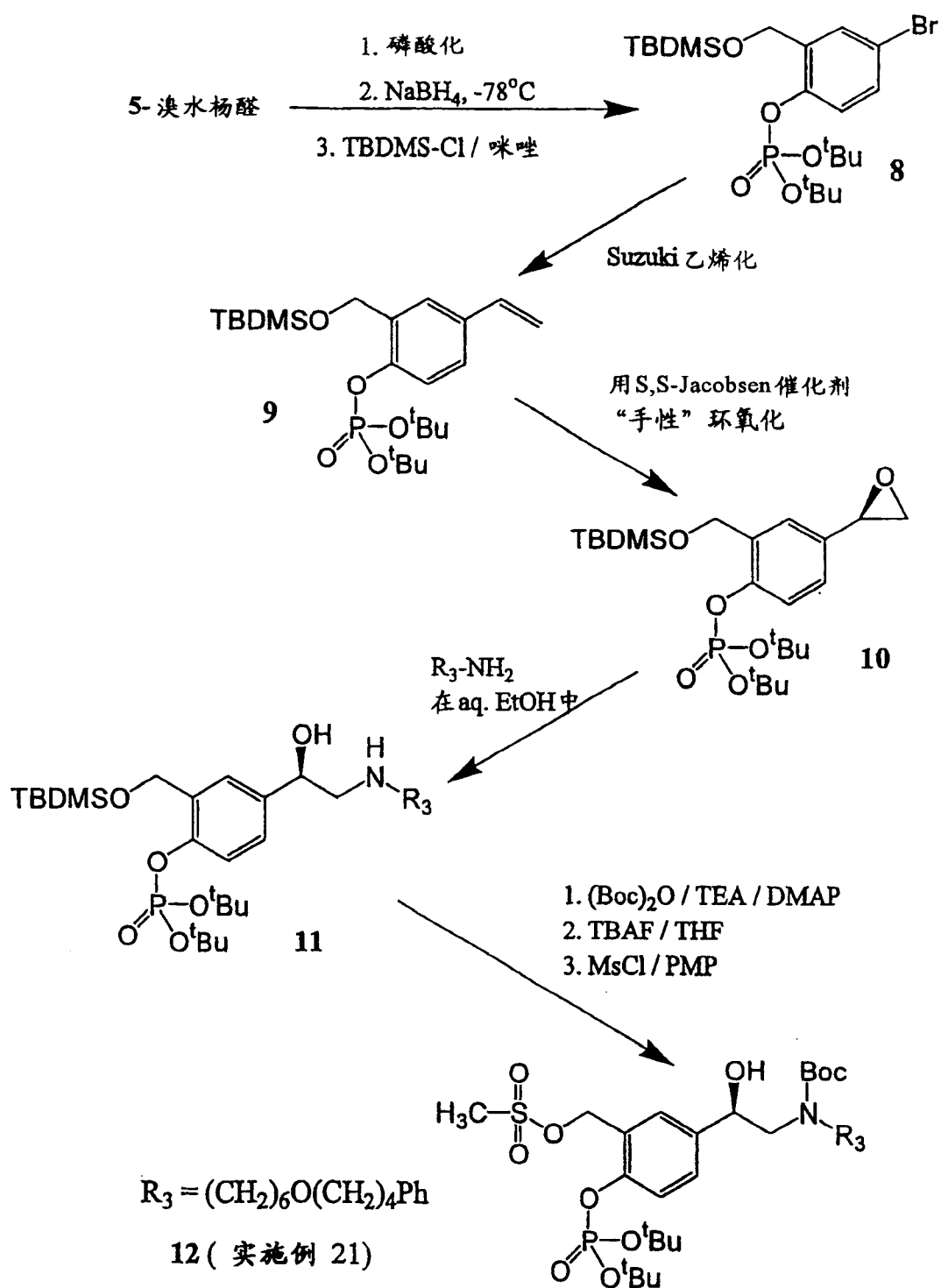


图 IV

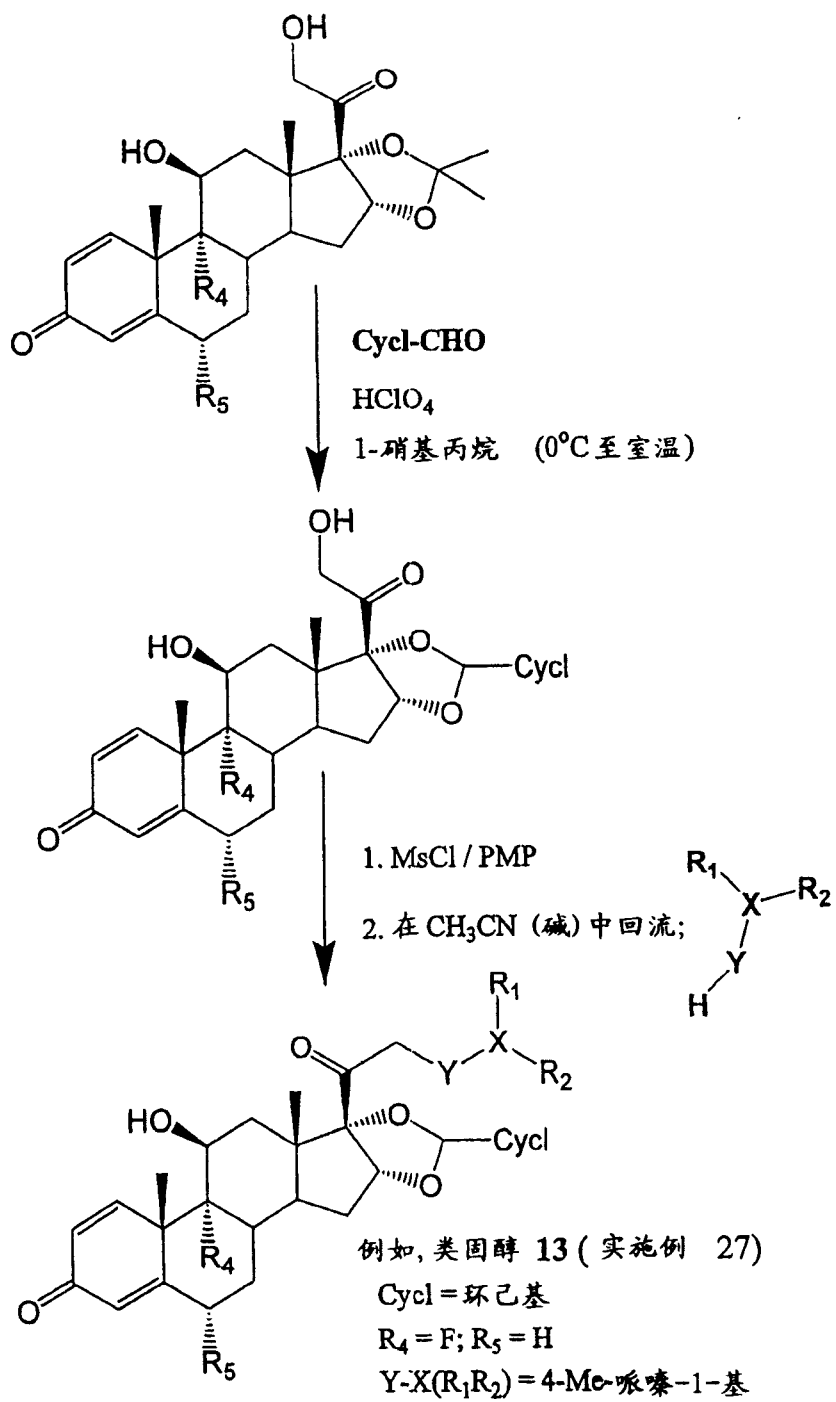


图 V

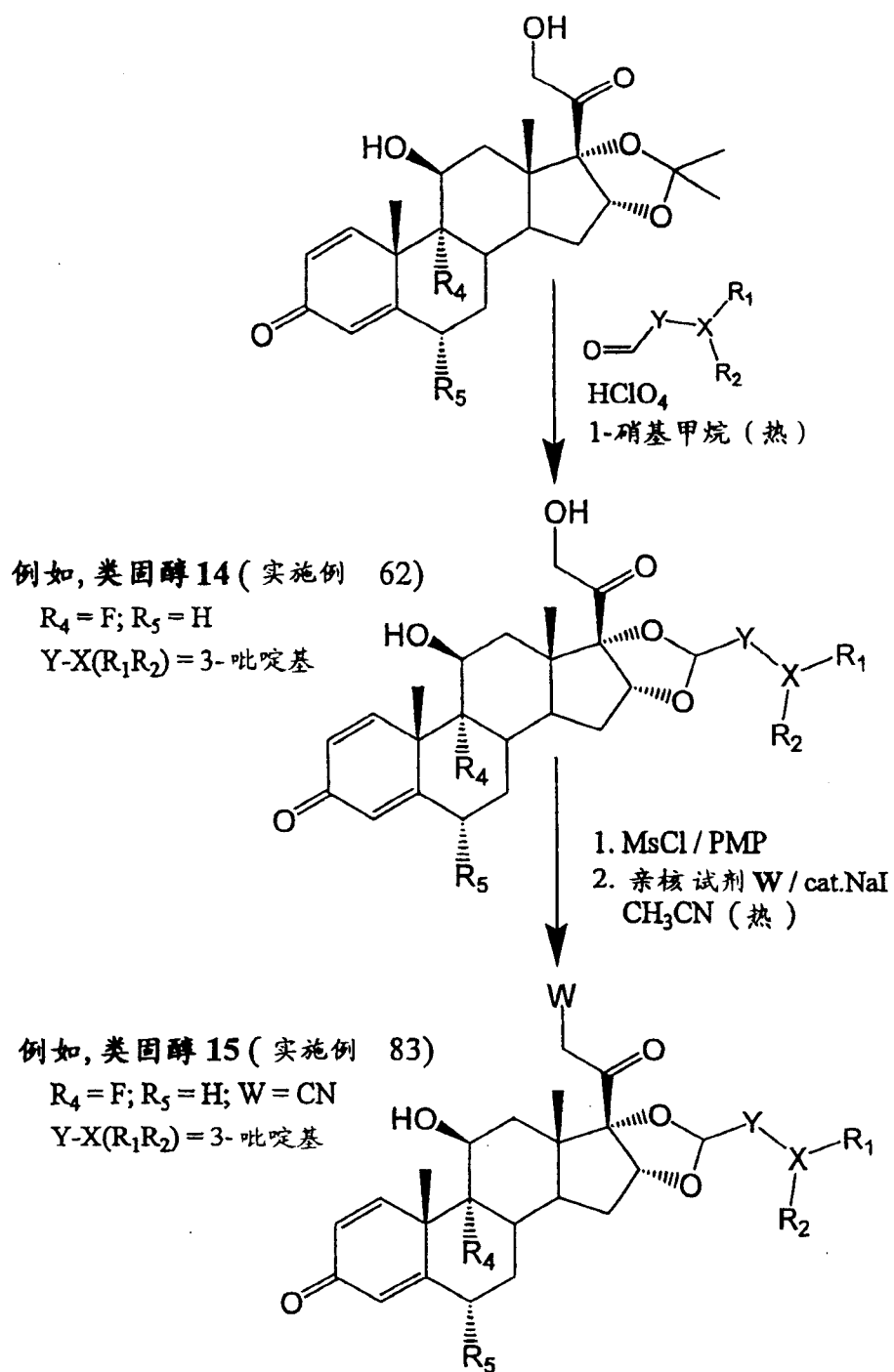
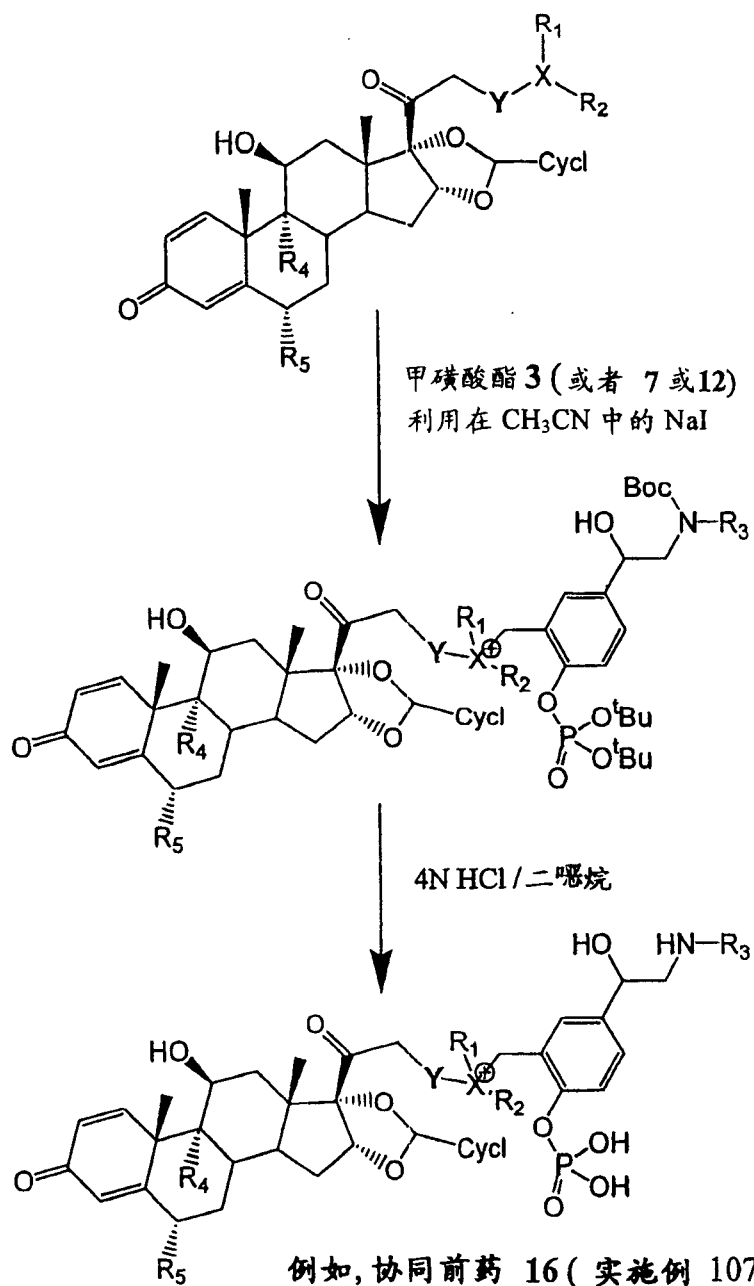


图 VI



$$\text{R}_3 = (\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$$

$$\text{R}_4 = \text{F}; \text{R}_5 = \text{H};$$

$$\text{Y-X}(\text{R}_1\text{R}_2) = 4\text{-(1-甲基哌嗪鎓)}$$

图 VII

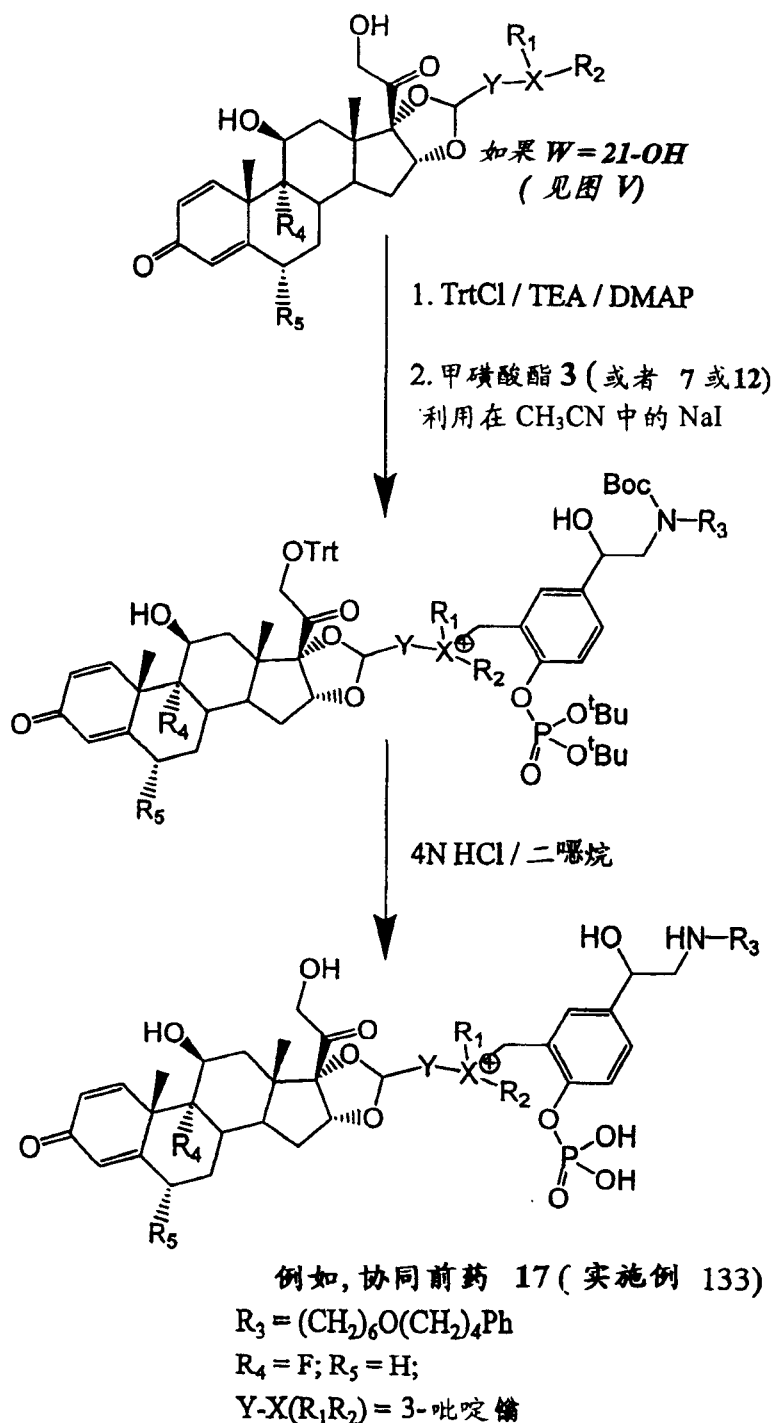


图 I-III 中显示了磷酸酯官能化的受保护 β -激动剂衍生物的合成。用叔丁氧基羰基保护市售外消旋沙美特罗 (或按照 Rong 和 Ruoho, 1999 制备), 然后用活性 MnO_2 将伯、苄型醇选择性氧化成醛, 产生化合物 1 (实施例 3)。按照这种方式, 伯醇以隐藏方式得到保护, 酚部分酸度得到提高, 有助于随后磷酸化的选择性。因此, 与稍微过量的溴代磷酸酯 (phosphobromidate, 按实施例 1 所述制备) 的反应干净地进行, 以

良好收率和纯度得到磷酸酯 2 (实施例 4)。在低温 (-78°C 至 0°C) 下用硼氢化钠还原醛部分产生二醇, 在 1,2,2,6,6-五甲基哌啶 (PMP) 存在下使用甲磺酰氯 (MsCl) 将其选择性磺化得到在将类固醇和 β -激动剂烷基化连接成协同前药中使用的伯 (primary) 甲磺酸酯 3 (实施例 6)。

在 β -激动剂部分中存在大的位阻 R_3 取代基时 (例如当 R_3 等于沙丁胺醇的叔丁基时), 在磷酸化前需要额外的保护基团处理, 如图 II 中所示。

市售外消旋沙丁胺醇 (舒喘灵) 以 O,O-异亚丙基形式临时得到保护 (Stevens, 1999), 因此能通过用过量二碳酸二叔丁酯长时间 (48 小时) 处理选择性保护二级、空间位阻胺, 产生衍生物 5 (实施例 8)。通过在回流 80% (v/v) 乙酸水溶液时的简短加热完成异亚丙基保护的除去, 在此期间, Boc 部分保持原样 (实施例 9)。通过与图 I 所述过程相同的四步合成步骤将这样得到的 N-Boc-沙丁胺醇 (6) 转化成磷酸化衍生物 7 (实施例 10-13)。

光学纯的磷酸化 β -激动剂衍生物的合成过程图示于图 III。将 5-溴水杨醛磷酸化, 并按前面段落中所述还原醛部分, 通过在咪唑存在下用叔丁基二甲基甲硅烷基氯处理来保护这样形成的醇部分, 产生化合物 8 (实施例 13-15)。溴原子的存在允许在下面步骤中形成 C-C 键。在催化量的三环己基膦和醋酸钨 (II) 存在下使用三乙烯基环氧硼烷 (boroxine)-吡啶络合物通过 Suzuki 法引入乙烯取代基 (实施例 17)。这样形成的化合物 9 在催化量的 (S,S)-(+)-N,N'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基氯化锰 (III) (Jacobsen, 1991) 存在下经过不对称次氯酸盐-NMMO 氧化产生对映异构体纯度超过 90% 的 S-环氧化物 10。如果需要, 可使用 Jacobsen 催化剂的 R,R-形式制备 10 的光学对映体。通过用带有 R_3 部分的胺进行亲核进攻完成环氧化物打开。在手性沙美特罗衍生物途径上, 使 6-(4-苯基丁氧基)-己胺 (实施例 16) 与化合物 10 在稍高温下在 95% 乙醇水溶液中反应 (见实施例 19)。通过在三乙胺和催化 DMAP 存在下在无水 THF 中用二碳酸二叔丁酯处理来保护这样形成的仲胺 11。然后使用氟化四丁基铵除去甲硅烷基, 并如前面段落中所述选择性甲磺酰化得到的二醇, 以良好产率得到光学纯 R-甲磺酸酯 12 (实施例 21)。

图 IV 描述了用 16,17-环亚烷基部分和用能允许 β -激动剂部分通过

季铵化氮原子或者通过铊盐连接的 21-取代基改性的泼尼松龙衍生物的合成。使用 Gutterer (1994 和 2002) 所述过程的改性, 使 16- α -羟基泼尼松龙衍生物 (例如地索奈德 (desonide) 或曲安奈德) 在 0°C 至室温下与选择的环烷基甲醛 (carboxaldehyde) 反应。在一些情况下 (例如环己基), 得到 22-R 非对映异构体 (通过 2D NMR 方法证实) 作为主差向异构体, 非对映异构体纯度超过 90% (实施例 22 和 23)。通过中间磺酸酯、有利地为甲磺酸酯选择性活化 21-羟基实现类固醇类似物的进一步改性 (见实施例 24 和 25)。通过在碱 (例如无水碳酸钾粉) 存在下在回流乙腈中加热用胺、硫醇或杂环通过亲核取代 (实施例 26-51) 置换甲磺酸酯。实施例 52-55 中描述的化合物说明了当通过转缩醛化作用 (transacetalization) 引入的 16,17-环亚烷基部分包含用作连接磷酸化 β -激动剂部分的手柄 (handle) 的硫原子时的情况 (见实施例 120 和 122 中描述的协同前药)。

图 V 描述了用 16,17-缩醛部分改性的泼尼松龙衍生物的合成, 16,17-缩醛部分来自于能通过季铵盐连接 β -激动剂部分的含氮原子的杂环醛。在那些反应性较差的醛的情况下, 与用于环烷基醛的条件相比, 缩醛形成 (实施例 56-81) 在大多数情况下需要加热 (80°C) 和量增加的高氯酸 (4 当量)。而且使用极性更强的溶剂 1-硝基甲烷 (代替 1-硝基丙烷) 用于转缩醛化作用证明是有利的, 能确保整个反应中混合物的均匀性。通过常法合成的中间体甲磺酸酯 (mesylate) (在二氯甲烷中 PMP 存在时的 MsCl) 按图 IV 所述类似地进行 16,17-缩醛的进一步改性。通过在催化量的碘化钠存在下利用亲核试剂 (例如对于实施例 82-103 为氰化物) 加热各甲磺酸酯完成最后的取代。

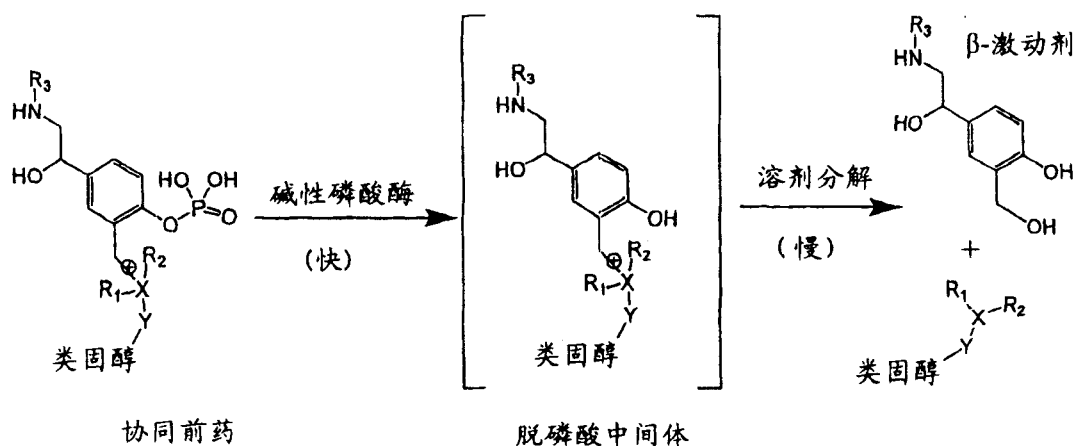
图 VI 和 VII 说明了作为协同类固醇- β -激动剂前药的取代苯基磷酸酯的最后组合。在极性非质子溶剂如乙腈中在化学计量量的碘化钠存在下用受保护磷酸化- β -激动剂衍生物 (对于沙美特罗、沙丁胺醇或 R-沙美特罗分别为 3、7 或 12) 的苄型甲磺酸酯烷基化选择的类固醇类似物 (在图 IV 和 V 中描述)。在类固醇物质具有未保护伯 21-羟基的情况下, 在烷基化前包括附加的保护步骤是有利的 (见图 VII)。三苯基甲基 (Trt) 部分是可选择的与整体保护设计相适应的保护基团, 并在温和碱性条件 (在三乙胺和催化 DMAP 存在时) 被选择性引入。在最后步骤中, 通过温和酸解对中间体季铵 (或在一些情况下为铊) 盐去保护, 有利地用二

噁烷中的 4N HCl 短暂（不超过 1 小时）处理，产生目标协同前药，例如实施例 107 和 133 中分别描述的 16 和 17。

II. 作为协同类固醇- β -激动剂前药的取代苯基磷酸酯的酶活化

按照图 VIII 中显示的过程，通过肺中存在的碱性磷酸酶有效裂解本发明的取代苯基磷酸酯（类固醇和 β -激动剂的协同前药）。这种转变逐步发生并包括两个不同的步骤。首先，磷酸酯基团被碱性磷酸酶分解并形成脱磷酸（desphosphate）中间体。然后，通过加水到苯位，脱磷酸中间体缓慢进行溶剂分解，从而同时释放 β -激动剂和类固醇。

图 VIII



协同前药 16 和 17 的酶转化的详细说明描述在实施例 141-143 中和图示在图 1 和 2 中。

III. 气雾剂给药装置

使用适当配制的作为协同类固醇- β -激动剂前药的取代苯基磷酸酯用于液体雾化或者作为干粉能提供足够量的协同前药到肺，通过在局部释放两种生物活性成分获得局部治疗作用。本发明的取代苯基磷酸酯协同前药适合使用喷射、电子或超声雾化器进行雾化。它们还适合通过干粉或计量剂量吸入器给药。它们的固体形式具有长期稳定性，允许药物物质在室温下存放。

气雾剂制剂包括作为协同类固醇- β -激动剂前药的纯取代苯基磷酸酯或其药物可接受盐溶解在 pH 在 4.0 和 7.5 之间的水溶液或水-乙醇溶

液中的 1-10mg/mL 的浓溶液。优选的药物可接受盐为无机酸盐，包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐或磷酸盐，因为它们引起较小的肺刺激。通过雾化平均质量中位直径 $1-5\mu$ 的液体气雾剂或干粉将治疗量的协同前药输送到肺支气管内空间。液体制剂需要从在给药前要求重建的合适稀释剂中分离协同前药，因为取代苯基磷酸酯协同前药在水溶液中的长期稳定性可能不会提供商业上可接受的保存期。

本发明的不可分割的部分是能从本发明的制剂产生气雾剂至主要在 $1-5\mu$ 尺寸范围的气雾剂颗粒的装置。在本申请中，“主要地”指全部产生的气雾剂颗粒的至少 70%但优选超过 90%在 $1-5\mu$ 尺寸范围。典型的装置包括喷射雾化器、超声雾化器、振动多孔板雾化器和通电式干粉吸入器。

喷射雾化器利用气压将液体溶液破碎成气雾剂液滴。超声雾化器通过将液体剪切成小的气雾剂液滴的压电晶体工作。加压雾化系统强制溶液在压力下通过小孔产生气雾剂液滴。振动多孔板装置利用快速振动将液体流剪切成适宜的液滴尺寸。但是，取代苯基磷酸酯协同前药的制剂只有部分可被有效雾化，因为装置对制剂的物理和化学性质敏感。通常，可被雾化的制剂必须包含可以小的气雾剂体积（50-250 μ L）被输送的少量取代苯基磷酸酯协同前药。

IV. 用途

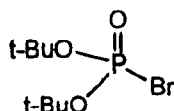
本发明的化合物用于（在人中）治疗肺炎和支气管收缩。

可与载体物质结合得到单一剂型的活性成分量将随被治疗的主体和具体给药方式变化。

取代苯基磷酸酯类固醇- β -激动剂前药的这种小体积高浓度制剂可作为气雾剂并以有效浓度被输送到患有轻微至严重哮喘、支气管炎或慢性阻塞性肺病（COPD）的患者的呼吸道内。固体剂型制剂稳定、易于制造并且非常节约成本。此外，制剂能为商业销售提供充分的保存期。协同前药掩蔽了类固醇的药理学性质，因此完全消除了口腔咽腔中的咽喉痛、真菌感染、发声困难和其它副作用。前药还掩蔽了 β -激动剂活性，减少了心血管副作用的机会。通过肺中存在的酶尤其是碱性磷酸酶释放两种药物，从而在炎症和支气管收缩部位同时释放治疗量的 β -激动剂和皮质类固醇。

从下面的实施例中可更好地理解前述内容，提供实施例用于说明目的，并不限制本发明的范围。

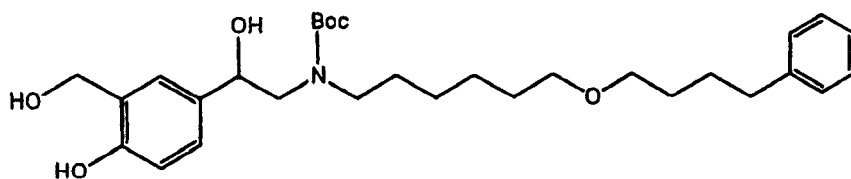
实施例 1 溴代磷酸二叔丁酯



按照与 Gajda 和 Zwierzak (1976) 描述的那些相比改进的条件制备标题磷酸化试剂。通过降低反应温度到 15°C 和减少反应时间到 2.5 小时，我们得到的标题化合物具有比应用文献条件 (25°C 下 4 小时) 时好的纯度。标题溴代磷酸酯不稳定，被立即用于磷酸化反应 (见实施例 4、11 和 14)。

实施例 2-6 说明沙美特罗的外消旋磷酸化衍生物的合成 (见图 1)。

实施例 2 [2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基]-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基-氨基甲酸叔丁酯]



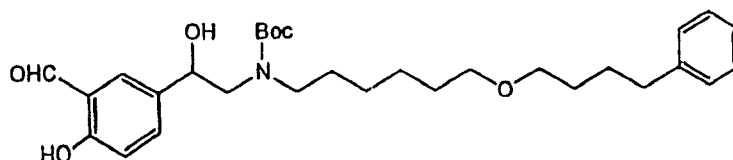
在搅拌下将市售昔萘酸沙美特罗 (salmeterol xinafoate) (6.04g, 10mmol) 和碳酸钾 (1.39g, 10mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷/水混合物 (1:1, 80mL) 中。然后，在室温下继续搅拌的同时，滴加溶解在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的二碳酸二叔丁酯 (2.40g, 11mmol)。30 分钟后 TLC 分析显示只有痕量原料。2 小时后，蒸发 1,4-二噁烷，用水稀释形成的悬浮液，并用氯仿 (共 125mL) 萃取两次。然后，用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤有机层，并在无水硫酸镁上干燥。用乙酸乙酯/己烷混合物 (1:1)

洗脱的硅胶色谱法纯化倾析和蒸发后得到的粗物质。得到标题化合物 (4.61g, 89%), 为在冷冻时固化的玻璃状残渣。

LCMS: 100%, MNa^+ 538.3 (以 $C_{30}H_{45}NO_6$ 计算的精确质量为 515.3)。分析计算: C, 69.87; H, 8.80; N, 2.72。实验值: C, 69.69; H, 8.64; N, 2.68。

实施例 3

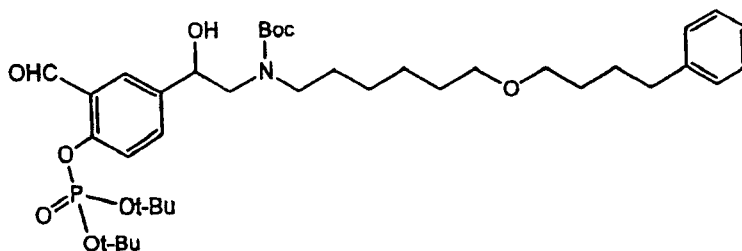
[2-(3-甲酰基-4-羟基-苯基)-2-羟基-乙基]-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-氨基甲酸叔丁酯



将实施例 2 中描述的 N-Boc-沙美特罗 (3.24g, 6.28mmol) 溶解在氯仿 (50mL) 中, 并在强烈搅拌下分批加入活性氧化锰 (IV) (6.44g, 85% w/w, 63mmol)。在室温下 24 小时后, 通过硅藻土垫过滤浆液, 然后浓缩与氯仿洗涤物合并的滤液。通过用乙酸乙酯/己烷混合物 (1:5) 的硅胶色谱法纯化这样得到的粗残余物, 产生标题醛 1 (2.45g, 77%)。LCMS: 96%, MNa^+ 536.3 (以 $C_{30}H_{43}NO_6$ 计算的精确质量为 513.3)。

实施例 4

{2-[4-(二叔丁氧基-磷酸氧基)-3-甲酰基-苯基]-2-羟基-乙基}-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-氨基甲酸叔丁酯

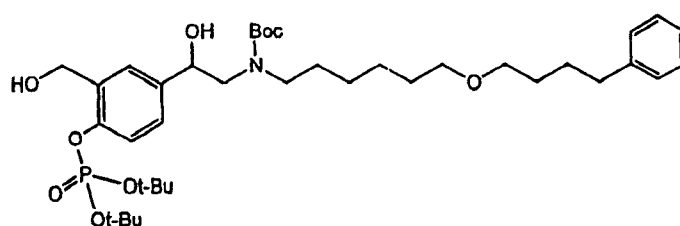


将醛 1 (3.44g, 6.69mmol) 溶解在无水 THF (10mL) 中, 然后在氮气中在强烈搅拌下加入 DMAP (82mg, 0.67mmol) 和 DBU (1.11mL, 7.4mmol)。在冷却反应混合物到 0℃ 后, 用 15 分钟滴加用无水 THF (5mL) 稀释的实施例 1 中所述的溴代磷酸酯 (2.19g, 8mmol)。继续在氮气中在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后 TLC 分析表明磷酸化几乎完全。又过 60 分钟后, 浓缩反应混合物, 将残余物溶解在乙酸乙酯中, 用 10% 柠檬酸洗涤 3 次, 用 0.5N NaOH 洗涤两次, 用盐水洗涤并在无水硫酸钠上干燥。然后通过碱性氧化铝垫过滤有机相, 在真空中浓缩与乙酸乙酯洗涤物合并的滤液。通过使用在己烷中的 30% 乙酸乙酯/1% 三乙胺的硅胶色谱法纯化粗产物, 产生标题化合物 2 (3.42g, 72%), 为玻璃状残余物。

^{31}P NMR (CDCl_3): -15.107ppm. LCMS: 100%, MNa^+ 728.0 (以 $\text{C}_{38}\text{H}_{60}\text{NO}_9\text{P}$ 计算的精确质量为 705.4)。分析计算: C, 64.66; H, 8.57; N, 1.98。实验值: C, 64.09; H, 8.54; N, 2.02。

实施例 5

{2-[4-(二叔丁氧基-磷酸氧基)-3-羟基甲基-苯基]-2-羟基-乙基}-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-氨基甲酸叔丁酯



将磷酸化的醛 2 (2.68, 3.8mmol) 溶解在无水 THF (10mL) 中, 并冷却混合物到 -78℃。然后, 在氮气中在强烈搅拌下用 5 分钟分批加入固体硼氢化钠 (0.432g, 11.4mmol), 然后加入甲醇 (1mL)。搅拌反应混合物, 使浴温度经过 4 小时增加到 0℃ (期间, TLC 分析表明原料消耗)。用二氯甲烷 (50mL) 稀释反应混合物, 然后通过强烈搅拌下加入 10% 柠檬酸 (20mL) 小心淬灭。分离有机相, 用另一部分 DCM 萃取水层, 用饱和碳酸氢盐、盐水洗涤合并的萃取物两次, 在无水硫酸钠

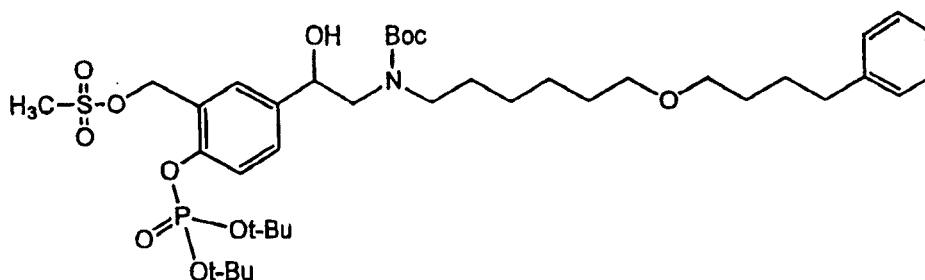
上干燥，倾析并蒸发。通过使用在己烷中的 40%乙酸乙酯/1%三乙胺的硅胶色谱法纯化粗产物，产生标题二醇（2.01g，75%），为无色玻璃状残余物。

^1H NMR (CDCl_3) 选择信号: 7.17-7.41 (m, 8H), 4.92 (m, 1H), 4.62 (bs, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.64 (t 2H), 1.62 (m, 4H), 1.54 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.115-1.49 (m, 8H).

^{31}P NMR (CDCl_3): -13.060ppm. LCMS: 99%, MNa^+ 730.0 (以 $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{NO}_9\text{P}$ 计算的精确质量为 707.4)。分析计算: C, 64.48; H, 8.83; N, 1.98。实验值: C, 64.70; H, 8.84; N, 1.90。

实施例 6

甲磺酸 5-(2-{叔丁氧基羰基-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-氨基}-1-羟基-乙基)-2-(二叔丁氧基-磷酸氧基)-苄酯

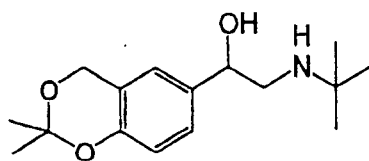


在强烈搅拌和在水浴中冷却且存在 2 当量溶解在无二氯甲烷中的 1,2,2,6,6-五甲基-哌啶 (PMP) 的情况下，通过用 1.1 当量甲磺酰氯处理实施例 5 中描述的二醇来合成化合物 3。TLC 监测显示 30 分钟后原料消失。1 小时后，在真空中浓缩反应混合物，然后通过利用甲苯的反复蒸发来共沸干燥 (azeodrying)。粗的甲磺酸酯 3 立即用于类固醇类似物的季化 (烷基化) (见图 VI 和 VII)。

实施例 7-13 说明沙丁胺醇的外消旋磷酸化衍生物的合成 (见图 II)。

实施例 7

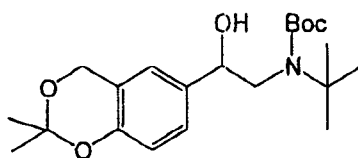
2-叔丁基氨基-1-(2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]-二氧杂-6-基)-乙醇



按照 Stevens (1999) 的过程合成标题化合物 4。在氮气中在强烈搅拌下在 0℃ 下用三氟化硼醚合物处理悬浮在干燥丙酮中的市售沙丁胺醇（舒喘宁）2 小时。粗产物纯（90%）到足以进行实施例 8 中描述的下面步骤。

实施例 8

叔丁基-[2-(2,2-二甲基-4H-苯并[1,3]-二氧芑-6-基)-2-羟基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

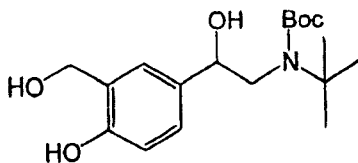


将 O,O-异亚丙基保护的沙丁胺醇（4）溶解在无水 THF（5mL）中，然后在氮气中和搅拌下加入 DMAP（0.1 当量）和三乙胺（1.1 当量）。然后，通过隔板加入溶解在最少量无水 THF 中的二碳酸二叔丁酯（1.1 当量），在室温下搅拌混合物过夜。第二天，加入一当量的酰化试剂，在 TLC 监测下进一步搅拌混合物。48 小时后，蒸发 THF，在乙酸乙酯中溶解残余物，并用 10% 柠檬酸洗涤（3 次）、饱和碳酸氢钠洗涤（2 次）、盐水洗涤和在硫酸镁上干燥。通过硅胶色谱法纯化在倾析和真空蒸发后得到的粗产物。得到标题化合物 5，为玻璃状残余物，产率中等。

LCMS: 95%, MH^+ 380.3 (以 $C_{21}H_{33}NO_5$ 计算的精确质量为 379.3)。

实施例 9

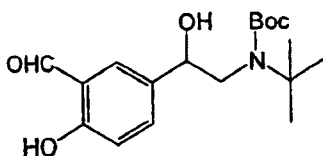
叔丁基-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯



通过在 80% (v/v) 乙酸水溶液中回流受保护衍生物 5 制备标题化合物 6。一旦 TLC 分析表明异亚丙基水解完成, 就浓缩反应混合物, 重新溶解在乙酸乙酯中, 用 10% 柠檬酸、盐水洗涤, 并在无水硫酸镁上干燥。粗产物 6 应有足够的纯度用于下面的氧化。

实施例 10

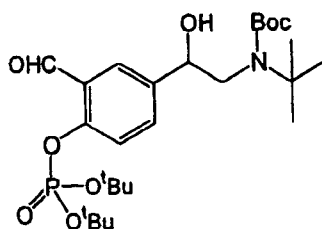
叔丁基-[2-(3-甲酰基-4-羟基-苯基)-2-羟基-乙基]-氨基甲酸叔丁酯



可按实施例 3 中所述合成标题醛, 使用 N-Boc-保护的沙丁胺醇 (6) 作为原料。

实施例 11

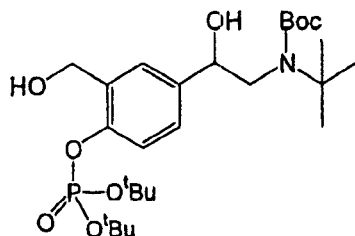
叔丁基-{2-[4-(二叔丁氧基-磷酸氧基)-3-甲酰基-苯基]-2-羟基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



可按实施例 4 中所述类似地制备标题磷酸化化合物, 使用实施例 11 中所述的醛作为原料。

实施例 12

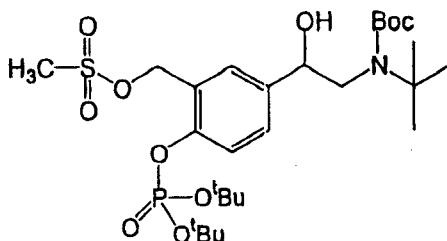
叔丁基-{2-[4-(二叔丁氧基-磷酸氧基)-3-羟基甲基-苯基]-2-羟基-乙基}-氨基甲酸叔丁酯



根据实施例 5 中所述的过程, 通过实施例 11 中所述的磷酸化醛的硼氢化物还原制备标题二醇。

实施例 13

甲磺酸 5-[2-(叔丁氧基羰基-叔丁基-氨基)-1-羟基-乙基]-2-(二叔丁氧基-磷酸氧基)苄酯

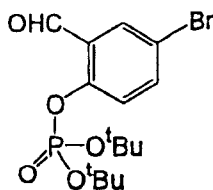


使用实施例 12 中描述的二醇, 按实施例 6 中所述制备标题甲磺酸酯 7。活性化合物 7 可不经加工地用于类固醇部分的季化(烷基化)(见图 VI 和 VII)。

实施例 14-21 说明磷酸化 β -激动剂衍生物的不对称合成(见图 III)。

实施例 14

磷酸 4-溴-2-甲酰基-苯基酯二叔丁酯



使用溶解在无水 THF (50mL) 中并冷却到 0℃ 的 DBU (6.58mL, 44mmol) 和 DMAP (0.489g, 4mmol), 按实施例 4 中所述类似地磷酸化 5-溴水杨醛 (8.04g, 40mmol)。按实施例 1 中所述制备磷酸化试剂 (23.2g, 85mmol) 并用无水 THF (20mL) 稀释。通过色谱法 (9% 乙酸乙酯+1% 三乙胺, 在己烷中) 纯化粗产物, 产生分析纯标题醛, 为黄色固体 (11.51g, 73%)。

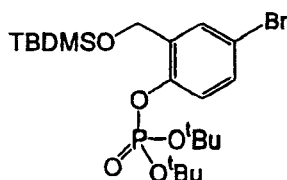
^1H NMR (CDCl_3): 10.35 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.67 (dd, 1H, $J = 8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$),

7.41 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 1.51 (s, 18H). ^{31}P NMR (CDCl_3): -15.239ppm.

LCMS: 99%, MNa^+ 415 (以 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrO}_5\text{P}$ 计算的精确质量为 392.04)。

实施例 15

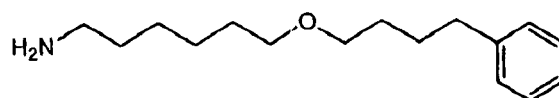
磷酸 4-溴-2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-苯基酯二叔丁酯



按实施例 5 中所述类似地将实施例 14 中描述的醛还原成醇。当用己烷反复蒸发时粗物质固化, 并纯到足以继续合成。通过在过量 (5 当量) 咪唑存在下用稍过量的在 DMF 中的叔丁基二甲基甲硅烷基氯处理, 将中间醇转化成化合物 8。在室温下反应过夜后, 用二乙醚稀释混合物, 用 10% 柠檬酸、盐水充分洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥有机相, 倾析并蒸发。通过使用在己烷中的 10% 乙酸乙酯+1% 三乙胺的色谱法纯化粗物质。

实施例 16

6-(4-苯基-丁氧基)-己胺

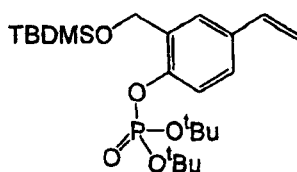


通过根据 Rong 和 Ruoho (1999) 的过程的三步法制备标题化合物。首先, 在催化性溴化四丁铵存在下用 1,6-二溴己烷烷基化用 NaH 由 4-苯基丁醇产生的醇盐, 得到溴醚 (通过真空蒸馏纯化)。在 80℃ 下在 DMF 中的 0.5 当量碘化钠存在下使溴醚与过量 (6 当量) 叠氮化钠反应产生烷基叠氮, 通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/己烷 1:30) 纯化。通过在 10% Pd/C 催化剂存在下氢解来还原叠氮中间体, 得到标题伯胺。

LCMS: 98%, MH^+ 250.3 (以 $C_{16}H_{27}NO$ 计算的精确质量为 249.5)。

实施例 17

磷酸二叔丁酯 2-(叔丁基-二甲氧基-硅烷基氧甲基)-4-乙烯基-苯酯



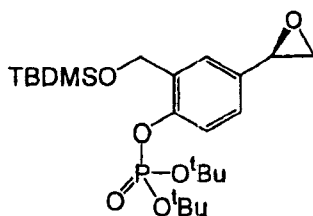
向装备有回流冷凝器的两颈圆底烧瓶中装入化合物 8 在甲苯 (8mL/mmol) 和乙醇 (1mL/mmol) 的混合物中的溶液, 然后加入脱气的 20% 碳酸钾溶液 (8mL/mmol)。在使氩气通过烧瓶的同时, 强烈搅拌两相混合物 1 小时。向该混合物中加入三乙烯基环硼氧烷-吡啶络合物 (1.5 当量), 然后是三环己基膦 (0.1 当量)。再一次用氩气吹扫反应混合物 30 分钟, 然后加入醋酸钨 (II) (0.1 当量), 然后强烈搅拌并在正的氩气压力下在回流下加热 4 小时。此后, TLC 分析 (氯仿/甲醇 8:1) 表明原料完全消耗。用乙酸乙酯 (3 倍初始体积) 稀释反应混合物, 并用水 (3 次)、10% 柠檬酸溶液洗涤 (2 次)、盐水洗涤有机相, 并在无水 $MgSO_4$ 上干燥。过滤和蒸发溶剂后, 通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/己烷 1: 20, 并有 5% 三乙胺) 纯化残余物, 产生 80% 的所需烯烃 9, 为粘性油。

^1H NMR (CDCl_3): 7.52 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.48 (s, 18H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). ^{31}P NMR (CDCl_3): -14.18 ppm.

LCMS: 95%, MNa^+ 479 (以 $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{PSi}$ 计算的精确质量为 456.3)。

实施例 18

磷酸二叔丁酯 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-(S)-4-环氧乙烷基-苯酯



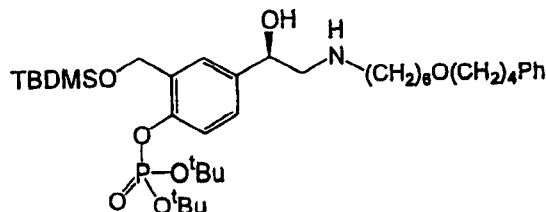
将化合物 9 溶解在二氯甲烷 (5mL/mmol) 和磷酸盐缓冲液 (3mL/mmol) 的两相混合物中, 然后加入次氯酸钠 (0.2mL/mmol)、N-甲基吗啉-N-氧化物 (0.25 当量) 和 Jacobsen (Jacobsen, 1991) 催化剂的 S,S-形式[(S,S)-(+)-N,N'-双(3,5-二叔丁基亚水杨基)-1,2-环己烷二氨基氯化锰(III); 0.1 当量]。在 30℃ 下搅拌反应混合物 4 小时, 然后, TCL 分析 (氯仿/甲醇 8:1) 表明原料完全消耗。将反应混合物转移到分离漏斗中并使其沉降。丢弃水层, 并用水 (两次)、10% 柠檬酸溶液 (两次)、盐水洗涤有机相, 并在无水 MgSO_4 上干燥。在过滤和蒸发后, 通过硅胶色谱法 (乙酸乙酯/己烷 1:10, 具有 5% 三乙胺) 纯化残余物。得到标题化合物 10, 产率 62%, 对映体过量超过 90% (通过 APCI-LCMS 在 Chiral Technologies 的柱 Daicel Chiralpak LA 上测定)。

^1H NMR (CDCl_3): 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 1.46 (s, 18H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). ^{31}P NMR (CDCl_3): -14.16 ppm.

LCMS: 97%, MNa^+ 495.3 (以 $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{PSi}$ 计算的精确质量为 472.3)。

实施例 19

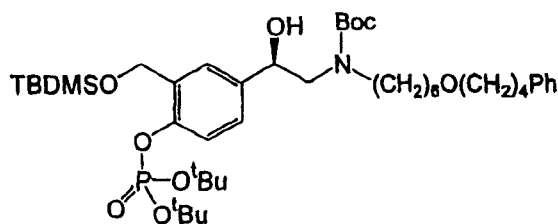
磷酸二叔丁酯 2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-4-{(R)-1-羟基-2[6-(4-苯基-丁氧基)-己基氨基]-乙基}-苯酯



通过轻微加热在 95%乙醇水溶液中与稍微过量的 6-(4-苯基丁氧基)-己胺（实施例 16 中所述）反应来亲核打开手性环氧化物 10，制备标题衍生物 11（不应超过 40℃以避免磷酸酯二酯的热单去保护）。一旦 TLC 分析显示原料环氧化物耗尽，就在真空中蒸发反应混合物，粗产物直接用于下面的步骤（实施例 20）。

实施例 20

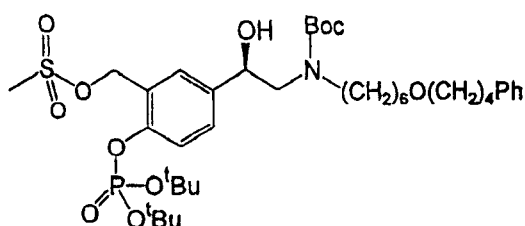
{2-[3-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧甲基)-4-(二叔丁氧基-磷酰氧基)-苯基]-(R)-2-羟基-乙基}-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-氨基甲酸叔丁酯



除了使用较低过量的二碳酸二叔丁酯和较短的反应时间（4-16 小时），可应用与实施例 8 中所述类似的过程通过仲胺 11（实施例 19 中所述）的 Boc 保护制备标题化合物，因为未受阻仲胺有较高的反应性。

实施例 21

甲磺酸 5-(2-{叔丁氧基羰基-[6-(4-苯基-丁氧基)-己基]-氨基}-(R)-1-羟基-乙基)-2-(二叔丁氧基-磷酰氧基)-苄酯



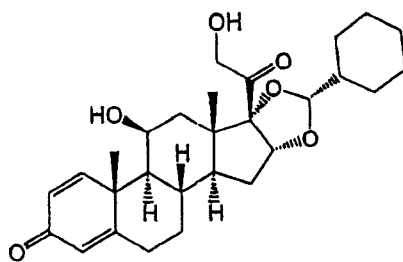
在室温下用 1M 的 TBAF 在 THF 中的溶液处理实施例 20 中描述的受保护衍生物。一旦 TLC 分析显示完全去保护（通常 1-2 小时），就使用在己烷中的 40% 乙酸乙酯+1% 三乙胺通过色谱法纯化蒸发溶剂后得到的粗产物。

可类似如实施例 6 中所述，通过在室温下在溶解在二氯甲烷中的 2 当量 1,2,2,6,6-五甲基哌啶存在下用 1.1 当量甲磺酰氯处理这样得到的二醇来合成标题化合物 12。粗甲磺酸酯 12 可立即用于类固醇类似物的季化（烷基化）（见图 VI 和 VII）。

实施例 22-55 描述按照图 IV 的类固醇类似物的合成。

实施例 22

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11,21-二氢孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮 [11 β ,16 α (R)]



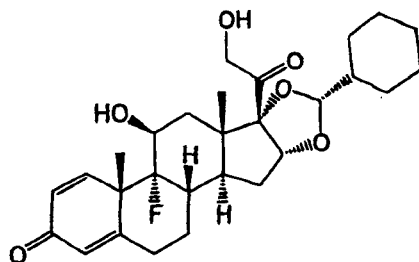
将地索奈德（4.16g, 10mmol）溶解在 1-硝基丙烷（14mL）中并冷却到 0℃。向该溶液中加入 5 分钟滴加 70% 高氯酸（2.6mL, 30mmol），然后是环己基甲醛（1.44mL, 12mmol），并在下面的 3 小时在 0℃ 下搅拌反应混合物，然后使反应混合物在一夜內升温到室温。TLC 分析（乙酸乙酯/己烷 1:1）指示原料完全消耗。用乙酸乙酯（10 倍体积）稀释反应混合物，并用饱和碳酸氢钠溶液（3 次）、水（两次）、盐水洗涤。然后用无水硫酸镁干燥有机溶液，过滤，并在真空中除去溶剂。通过硅

胶色谱法(乙酸乙酯/己烷 1:2)纯化粗产物,最后用乙酸乙酯/己烷重结晶,产生标题化合物,为白色固体(59%)。LCMS: 97%, MH^+ 471.3 (以 $C_{28}H_{38}O_6$ 计算的精确质量为 470.3)。旋光度 $[\alpha_D]=+76.0$ deg (c 0.5; MeOH)。

2D NMR 研究证实了 C-22 原子处的连接和 R-构型(在 NMR 方法的精度内,差向异构体纯度>95%)。

实施例 23

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二氢孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮
[11 β ,16 α (R)]



用曲安奈德代替地索奈德,按实施例 22 所述制备标题化合物。得到所需的缩醛,为白色固体,产率 48%。

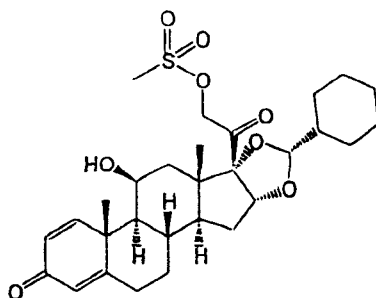
^{19}F NMR ($CDCl_3$): -165.3ppm (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 31.6$ Hz). LCMS: 98%, MH^+ 489.3 (以 $C_{28}H_{37}FO_6$ 计算的精确质量为 488.3)。分析: C, 68.83; H, 7.63. 实测: C, 68.81; H, 7.61.

旋光度 $[\alpha_D]=+84.0$ deg (c 0.5; MeOH)。

根据 ^{19}F NMR 分析,没有发现不需要的 22S-差向异构体。

实施例 24

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-甲磺酰氧基-孕甾-1,4-二烯-
3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

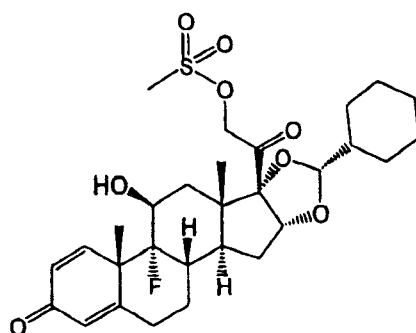


向实施例 22 中描述的一类固醇溶液 (5mL DCM/mmol) 中加入 1,2,2,6,6-五甲基哌啶 (2 当量), 然后在强烈搅拌和在水浴中冷却下滴加甲磺酰基氯 (1.1 当量)。TLC 分析表明通常在 3-4 小时后没有原料。在用二氯甲烷稀释后, 将反应混合物转移到分离漏斗并用 10% 柠檬酸洗涤 (3 次), 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 然后用盐水洗涤, 最后在水硫酸镁上干燥。过滤干燥剂, 并在真空中除去溶剂, 产生粗产物, 用二乙醚研磨来诱导结晶。滤出这样形成的沉淀物, 用醚充分洗涤并干燥, 产生纯度足以进行进一步合成的甲磺酸酯。

^1H NMR (CDCl_3): 7.230 (d, 1H), 6.291 (d, 1H), 6.029 (s, 1H), 4.992 (AB, 2H), 4.849 (bs, 1H), 4.509 (bs, 1H), 4.302 (d, 1H), 3.242 (s, 3H), 2.557 (dt, 1H), 2.330 (m, 1H), 2.170 (m, 1H), 2.070 (m, 1H), 1.722 (m, 13H), 1.447 (s, 3H), 1.339 (m, 6H), 0.855 (s, 3H). LCMS: 97%, MH^+ 549.3 (以 $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{S}$ 计算的精确质量为 548.3). 旋光度: $[\alpha]_{\text{D}} = +75.1$ (c 0.5; MeOH).

实施例 25

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲磺酰氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



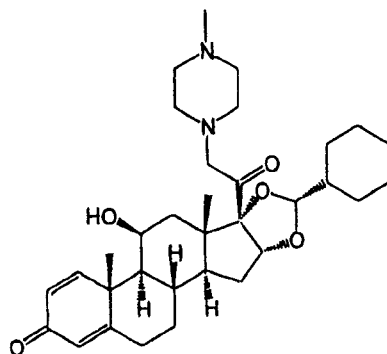
使用实施例 23 中描述的一类固醇缩醛按实施例 24 中所述合成标题甲磺酸酯。

^1H NMR (CDCl_3): 7.211 (d, 1H), 6.359 (dd, 1H), 6.139 (s, 1H), 5.009 (AB, 2H), 4.855 (d, 1H), 4.431 (m, 1H), 4.350 (d, 1H), 3.245 (s, 3H), 2.621 (dt, 1H), 2.402 (m, 4H), 2.155 (dt, 1H), 1.845 (m, 1H), 1.645 (m, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.115 (m, 6H), 0.96 (s, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3): -166.04 ppm (dd, $J = 9.6\text{Hz}$, $J = 31.6\text{Hz}$).

LCMS: 98%, MH^+ 567.3 (以 $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{FO}_8\text{S}$ 计算的精确质量为 566.3)。旋光度 $[\alpha_D] = +99.4^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 26

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



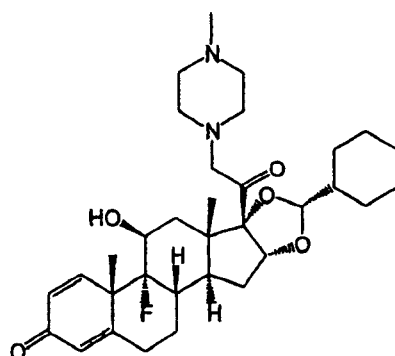
向实施例 24 中所述的甲磺酸酯 (1 当量)、4-甲基哌嗪 (3 当量) 和无水碳酸钾细粉 (2 当量) 的混合物中加入无水乙腈 (5 mL/mmol)，在 60°C 下加热的同时搅拌得到的悬浮液过夜。然后用乙酸乙酯 (10 倍体积) 稀释反应混合物，并用水、10%柠檬酸、饱和碳酸氢钠、最后用盐水洗涤两次。在无水硫酸镁上干燥后，过滤并蒸发，使用乙酸乙酯/甲醇 (10:1) 的混合物通过硅胶色谱法纯化粗物质，产生标题化合物 (42%)，为白色固体。

^1H NMR (CDCl_3): 7.246 (d, 1H), 6.289 (dd, 1H), 6.029 (s, 1H), 4.888 (d, 1H), 4.500 (m, 1H), 4.255 (d, 1H), 3.402 (AB, 2H), 2.561 (m, 8H), 2.328 (s, 3H), 1.737 (m, 5H), 1.671 (m, 3H), 1.561 (m, 3H), 1.446 (s, 3H), 1.155 (m, 11H), 0.902 (s, 3H), 0.819 (m, 1H).

LCMS: 99%, MH^+ 553.4 (以 $C_{33}H_{48}N_2O_5$ 计算的精确质量为 552.4)。
旋光度 $[\alpha_D]=+89.6^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 27

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



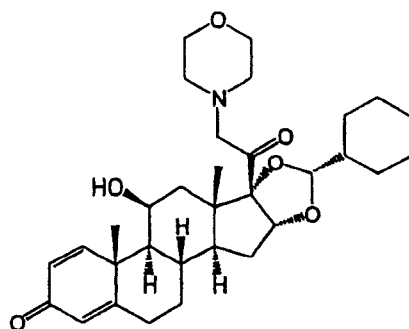
使实施例 25 中所述的甲磺酸酯与实施例 26 中所述的 4-甲基哌嗪反应。通过色谱法 (乙酸乙酯/甲醇 10:1) 纯化粗产物, 然后由氯仿/己烷重结晶, 产生标题化合物 13。

1H NMR ($CDCl_3$): 7.211 (d, 1H), 6.365 (d, 1H), 6.135 (s, 1H), 4.895 (d, 1H), 4.295 (d, 1H), 3.412 (AB, 2H), 2.620 (dt, 1H), 2.542 (m, 6H), 2.410 (m, 4H), 2.304 (s, 3H), 2.140 (dt, 1H), 1.840 (m, 1H), 1.697 (m, 12H), 1.548 (s, 3H), 1.120 (m, 6H), 0.907 (s, 3H). ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -165.4ppm (dd, $J = 9.6\text{Hz}$, $J = 31.6\text{Hz}$).

LCMS: 99%, MH^+ 571.3 (以 $C_{33}H_{47}FN_2O_5$ 计算的精确质量为 570.4)。
旋光度 $[\alpha_D]=+89.6^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 28

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(4-吗啉-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



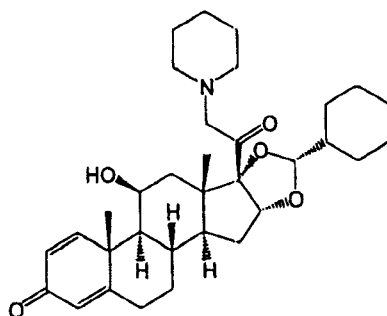
用吗啉替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.246 (d, 1H), 6.291 (dd, 1H), 6.036 (s, 1H), 4.882 (d, 1H), 4.511 (bs, 1H), 4.268 (d, 1H), 3.780 (t, 4H), 3.399 (AB, 2H), 2.575 (m, 3H), 2.474 (m, 1H), 2.355 (m, 1H), 2.080 (m, 3H), 1.736 (m, 12H), 1.448 (s, 3H), 1.275 (m, 3H), 1.221 (m, 4H), 0.907 (s, 3H).

LCMS: 100%, MH^+ 540.4 (以 $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ 计算的精确质量为 539.4)。
旋光度 $[\alpha_D]=+61.0^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 29

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(1-哌啶-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



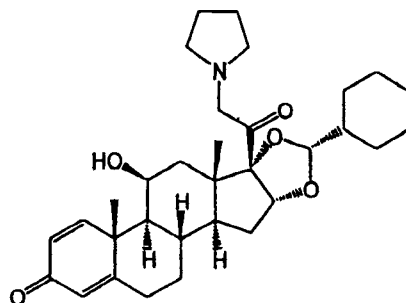
用哌啶替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化合物。通过使用乙酸乙酯作为洗脱剂的硅胶色谱法然后由二氯甲烷/二乙醚重结晶完成产物的最终纯化。

^1H NMR (CDCl_3): 7.246 (d, 1H), 6.290 (dd, 1H), 6.032 (s, 1H), 4.898 (d, 1H), 4.502 (s, 1H), 4.252 (d, 1H), 3.360 (AB, 2H), 2.553 (dt, 1H), 2.480 (bs, 1H), 2.358 (m, 3H), 2.078 (m, 3H), 1.684 (m, 12H), 1.550 (m, 3H), 1.446 (s, 3H), 1.159 (m, 10H), 0.907 (s, 3H).

LCMS: 98%, MH^+ 538.4 (以 $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_5$ 计算的精确质量为 537.4)。旋光度 $[\alpha_D]=+98.9^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 30

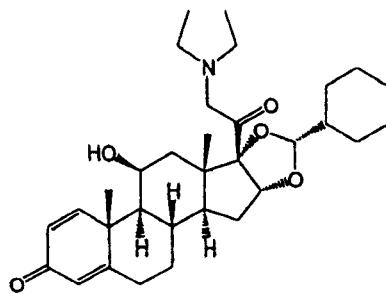
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(吡咯烷-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用吡咯烷替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化合物。

实施例 31

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(N,N-二乙氨基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

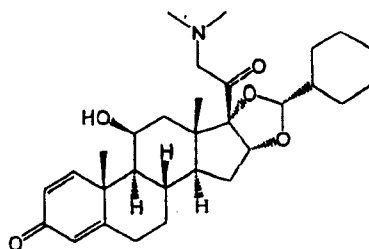


用二乙胺替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化

合物。

实施例 32

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(N,N-二甲基氨基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



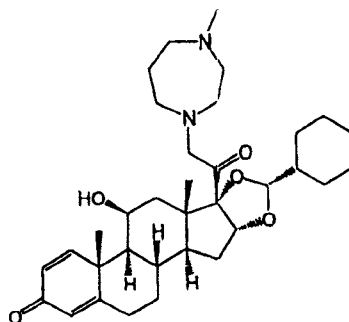
用二甲胺（在 THF 中的 2M 溶液）替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.261 (d, 1H), 6.306 (dd, 1H), 6.053 (s, 1H), 4.922 (d, 1H), 4.522 (m, 1H), 4.275 (d, 1H), 3.371 (AB, 2H), 2.573 (dt, 1H), 2.333 (s, 6H), 2.114 (m, 4H), 1.683 (m, 10H), 1.467 (s, 3H), 1.180 (m, 8H), 0.930 (s, 3H).

LCMS: 95%, MH^+ 498.4 (以 $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_5$ 计算的精确质量为 497.4)。旋光度 $[\alpha_D] = +74.8^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 33

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(4-甲基高哌嗪-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

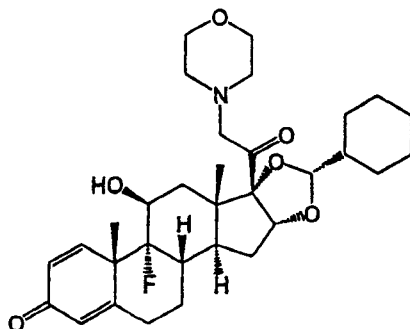


用 4-甲基高哌嗪替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备

标题化合物。

实施例 34

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-吗啉-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



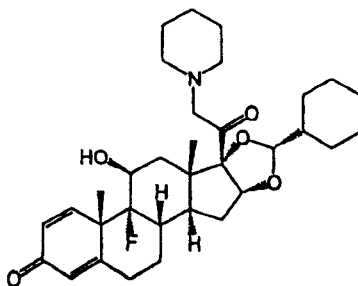
用吗啉替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.182 (d, 1H), 6.351 (d, 1H), 6.134 (s, 1H), 4.891 (d, 1H), 4.430 (m, 1H), 4.310 (d, 1H), 3.782 (t, 4H), 3.422 (AB, 2H), 2.609 (m, 3H), 2.451 (m, 5H), 1.850 (m, 2H), 1.650 (m, 10H), 1.541 (s, 3H), 1.142 (m, 6H), 0.914 (s, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3): -165.86 ppm.

LCMS: 96%, MH^+ 558.4 (以 $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FNO}_6$ 计算的精确质量为 557.4)。旋光度 $[\alpha_D] = +78.9^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 35

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(1-哌啶-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



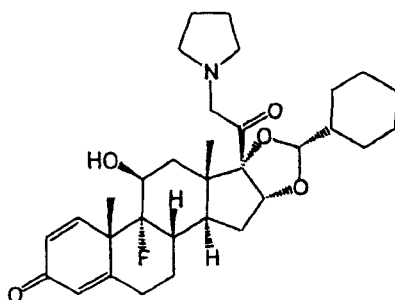
用哌啶替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。通过使用在乙酸乙酯中的甲醇（0-10%梯度洗脱）的硅胶色谱法然后由二氯甲烷/二乙醚重结晶纯化粗产物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.204 (d, 1H), 6.371 (dd, 1H), 6.151 (s, 1H), 4.911 (d, 1H), 4.449 (m, 1H), 4.300 (d, 1H), 3.389 (AB, 2H), 2.495 (m, 8H), 1.751 (m, 17H), 1.561 (s, 3H), 1.157 (m, 6H), 0.932 (s, 3H), 0.845 (m, 1H). ^{19}F NMR (CDCl_3): -165.81 ppm.

LCMS: 98%, MH^+ 556.4 (以 $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{FNO}_5$ 计算的精确质量为 555.4)。旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}=+75.1^\circ$ (c 0.5; CHCl_3)。

实施例 36

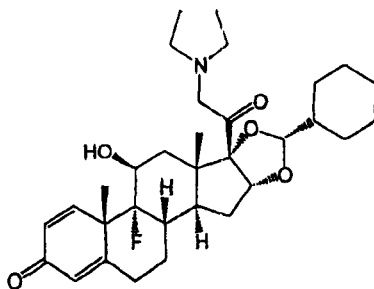
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(1-吡咯烷-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用吡咯烷替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。

实施例 37

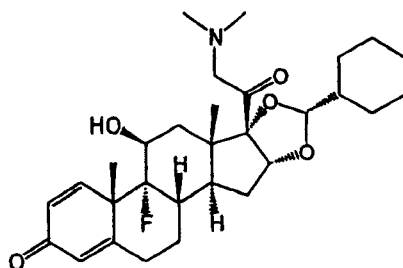
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(N,N-二乙基氨基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用二乙胺替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。

实施例 38

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(N,N-二甲基氨基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用二甲胺（在 THF 中的 2M 溶液）替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 7.195 (d, 1H), 6.349 (dd, 1H), 6.132 (s, 1H), 4.905 (d, 1H), 4.414 (d, 1H),

4.298 (d, 1H), 3.368 (AB, 2H), 2.626 (dt, 1H), 2.410 (m, 3H), 2.331 (s, 6H), 2.151 (dt, 1H),

1.851 (m, 1H), 1.715 (m, 5H), 1.600 (m, 6H), 1.542 (s, 3H), 1.152 (m, 5H), 0.941 (s, 3H).

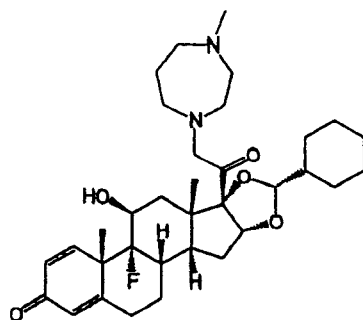
$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3): -165.81 ppm.

LCMS: 98%, MH^+ 516.4 (以 $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{FNO}_5$ 计算的精确质量为 515.4)。

旋光度 $[\alpha_D]=+74.6^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 39

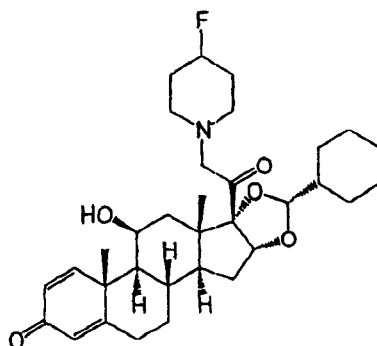
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基高哌嗪-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用 4-甲基高哌嗪替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。

实施例 40

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(4-氟哌啶-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

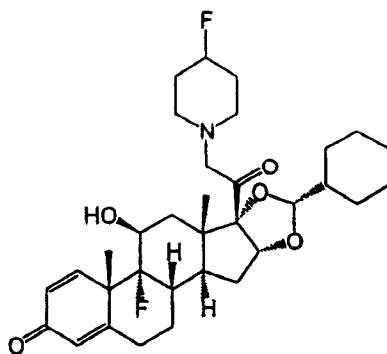


用 4-氟哌啶盐酸盐替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化合物。通过制备 HPLC 完成最终纯化，产生标题化合物，为单三氟乙酸盐。

^{19}F NMR (CDCl_3) : -75.573 (s, 3F) , -188.882 (m, 1F) 。 LCMS: 99%, MH^+ 556.4 (以 $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{FNO}_5$ 计算的精确质量为 555.3) 。

实施例 41

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-氟哌啶-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

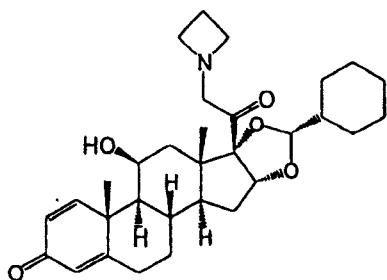


用 4-氟哌啶盐酸盐替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。通过制备 HPLC 完成最终纯化，产生标题化合物，为单三氟乙酸盐。

^{19}F NMR (CDCl_3) : -75.592 (s, 3F) , -166.933 (dd, 1F) , -188.915 (m, 1F) 。 LCMS: 100%, MH^+ 574.4 (以 $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{F}_2\text{NO}_5$ 计算的精确质量为 573.3) 。

实施例 42

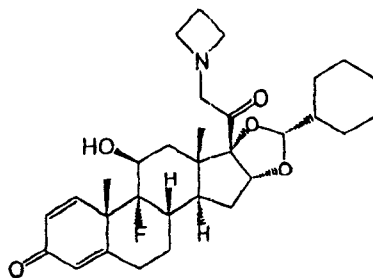
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(吡啶-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用吡啶替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述类似地制备标题化合物。

实施例 43

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(吡啶-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



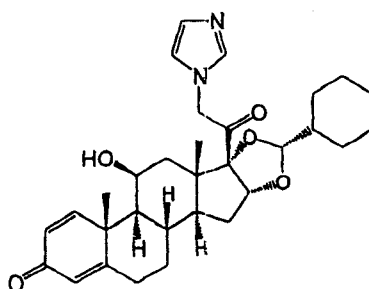
用吡丁啉替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述类似地制备标题化合物。通过制备 HPLC 完成最终纯化，产生标题化合物，为单三氟乙酸盐。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.135 (b, 1H), 7.357 (d, 1H), 6.251 (dd, 1H), 6.025 (bs, 1H), 5.600 (d, 1H), 4.605 – 4.690 (m, 2H), 4.470 (d, 1H), 4.370 – 4.420 (m, 1H), 3.950 – 4.220 (m, 6H), 2.537 – 2.670 (m, 1H), 2.220 – 2.490 (m, 3H), 1.907 – 2.040 (m, 2H), 1.554 – 1.820 (m, 10H), 1.481 (s, 3H), 1.038 – 1.410 (m, 6H), 0.826 (s, 3H). ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d_6$): -73.526 (s, 3F); -165.106 (dd, 1F).

LCMS: 98%, MH^+ 528.4 (以 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{FNO}_5$ 计算的精确质量为 527.4)。

实施例 44

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(咪唑-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



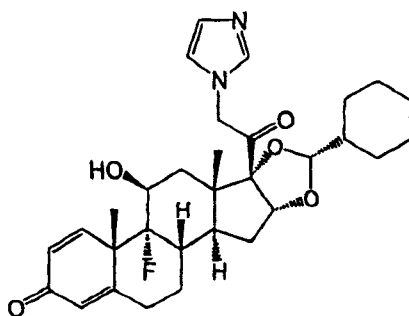
用咪唑替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述制备标题化合物。通过使用乙酸乙酯作为洗脱剂的硅胶色谱法、然后由二氯甲烷/二乙醚结晶来纯化粗产物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.692 (s, 1H), 7.384 (s, 1H), 7.277 (d, 2H), 7.106 (d, 2H), 6.849 (s, 1H), 6.298 (d, 1H), 6.041 (s, 1H), 4.874 (d, 1H), 4.815 (AB, 2H), 4.551 (bs, 1H), 4.32 (d, 1H), 2.574 (dt, 1H), 2.354 (dd, 1H), 2.185 (m, 1H), 2.115 (m, 2H), 1.175 (m, 5H), 1.651 (m, 5H), 1.475 (s, 3H), 1.250 (m, 2H), 1.116 (m, 3H), 0.946 (s, 3H).

LCMS: 100%, MH^+ 521.4 (以 $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ 计算的精确质量为 520.4)。旋光度 $[\alpha_D]=+112.3^\circ$ (c 0.5; MeOH)。

实施例 45

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(咪唑-1-基)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



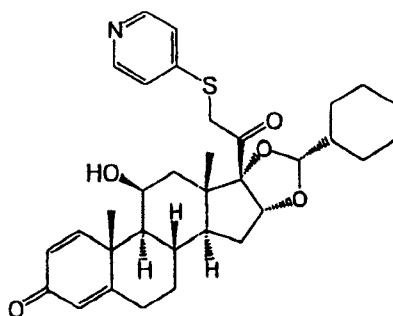
用咪唑替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述制备标题化合物。通过使用在乙酸乙酯中的甲醇（0-10%梯度洗脱）的硅胶色谱法、然后由二氯甲烷/二乙醚结晶来纯化粗产物。

^1H NMR (CDCl_3): 7.373 (s, 1H), 7.280 (d, 1H), 7.082 (s, 1H), 6.875 (s, 1H), 6.345 (d, 1H), 6.141 (s, 1H), 4.880 (d, 1H), 4.831 (AB, 2H), 4.461 (m, 1H), 4.375 (d, 1H), 2.641 (dt, 1H), 2.495 (dt, 1H), 2.410 (m, 2H), 1.870 (m, 2H), 1.740 (m, 4H), 1.620 (m, 6H), 1.593 (s, 3H), 1.205 (m, 3H), 1.110 (m, 3H), 0.960 (s, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3): -166.03 ppm.

LCMS: 97%, MH^+ 539.4 (以 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_5$ 计算的精确质量为 538.4)。旋光度 $[\alpha_D]=+101.6^\circ$ (c 0.5; CHCl_3)。

实施例 46

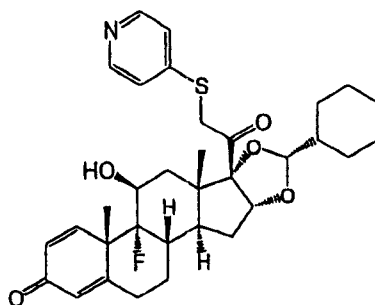
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(吡啶-4-基-硫)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用吡啶-4-硫醇替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述制备标题化合物。

实施例 47

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(吡啶-4-基-硫)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



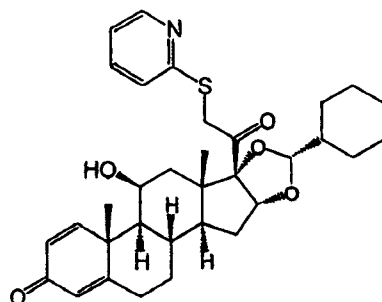
用吡啶-4-硫醇替代 4-甲基哌嗪，按实施例 27 中所述制备标题化合物。通过使用从己烷中 33%乙酸乙酯到 100%乙酸乙酯的梯度洗脱的硅胶色谱法纯化粗产物。

^1H NMR (DMSO- d_6): 8.388 (dd, 2H), 7.270 – 7.310 (m, 3H), 6.238 (dd, 1H), 6.022 (bs, 1H), 5.434 (dd, 1H), 4.754 (bt, 1H), 4.465 (s, 1H), 4.314 (AB, 2H), 4.197 – 4.224 (m, 1H), 2.617 (dt, 1H), 2.315 – 2.413 (b, 2H), 2.132 – 2.166 (m, 1H), 1.984 – 2.062 (m, 1H), 1.784 – 1.826 (m, 2H), 1.658 – 1.720 (m, 4H), 1.540 – 1.612 (m, 4H), 1.484 (s, 3H), 1.060 – 1.393 (m, 6H), 0.828 (s, 3H). ^{19}F NMR (DMSO- d_6): -165.392.

LCMS: 98%, MH^+ 582.4 (以 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FNO}_5\text{S}$ 计算的精确质量为 581.4)。

实施例 48

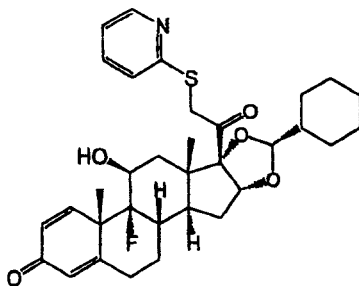
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(吡啶-2-基-硫)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



用吡啶-2-硫醇替代 4-甲基哌嗪，按实施例 26 中所述制备标题化合物。

实施例 49

16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(吡啶-2-基-硫)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



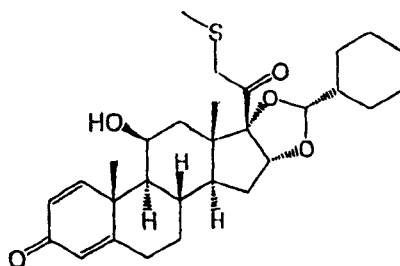
用吡啶-2-硫醇替代 4-甲基哌嗪，除了纯化过程改变外，按实施例 27 中所述制备标题化合物。滤出反应混合物中形成的稠沉淀物，用水洗涤几次，然后用二乙醚洗涤产生第一批所需产物。收集醚性洗涤物，用无水硫酸镁干燥，并浓缩至小体积。然后加入大量己烷，通过过滤收集第二批沉淀产物。

^1H NMR (DMSO- d_6): 8.373 (d, 1H), 7.639 (dt, 1H), 7.308 – 7.369 (m, 2H), 7.116 (dd, 1H), 6.243 (dd, 1H), 6.025 (bs, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.715 (d, 1H), 4.553 (d, 1H), 4.302 (AB, 2H), 4.201 – 4.299 (m, 1H), 2.620 (dt, 1H), 2.320 – 2.485 (m, 2H), 1.960 – 2.180 (m, 3H), 1.502 – 1.848 (m, 9H), 1.495 (s, 3H), 1.336 (dq, 1H), 1.069 – 1.220 (m, 5H), 0.848 (s, 3H).

^{19}F NMR (DMSO- d_6): -164.908. LCMS: 98%, MH^+ 582.4 (以 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FNO}_5\text{S}$ 计算的精确质量为 581.4)。

实施例 50

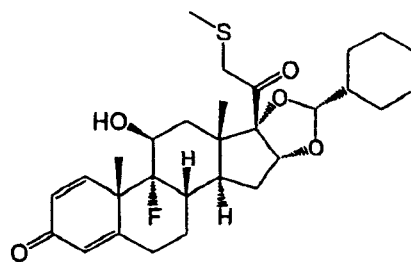
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-甲硫基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



将实施例 24 中描述的甲磺酸酯 (1 当量) 和碘化钠催化剂 (0.2 当量) 悬浮在无水乙腈 (5mL/mmol) 中, 然后在室温下在强烈搅拌下加入固体硫代甲醇钠 (1.1 当量)。通过 TLC (乙酸乙酯/己烷 1:1) 不时分析反应混合物, 48 小时后蒸发溶剂, 在二氯甲烷和水之间分配残余物, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤分离的有机层两次, 用盐水洗涤, 并在无水硫酸镁上干燥。通过用乙酸乙酯/己烷 (1:2) 的混合物洗脱的硅胶色谱法纯化倾析和蒸发有机层后得到的粗产物。

实施例 51

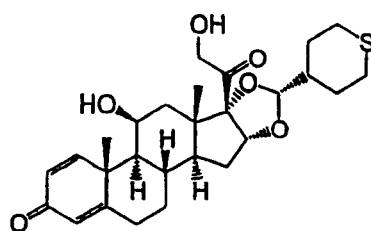
16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲硫基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



使用实施例 25 中所述的甲磺酸酯作为原料，按实施例 50 所述制备标题化合物。

实施例 52

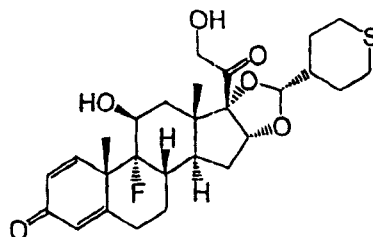
16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮
[11 β ,16 α (R)]



使用四氢硫吡喃-4-基-甲醛替代环己烷甲醛，按实施例 22 所述类似地制备标题化合物。

实施例 53

16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-
二酮[11 β ,16 α (R)]

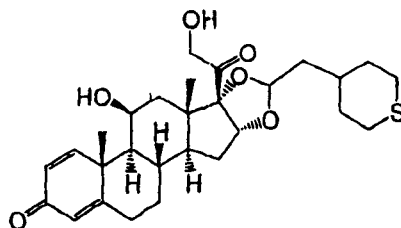


使用四氢硫吡喃-4-基-甲醛替代环己烷甲醛，按实施例 23 所述类似

地制备标题化合物。

实施例 54

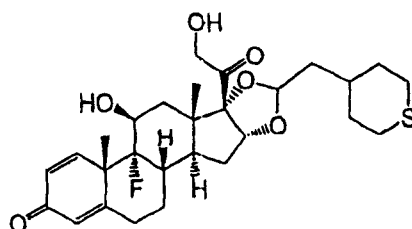
16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



使用四氢硫吡喃-4-基-乙醛替代环己烷甲醛，按实施例 22 所述类似地制备标题化合物。

实施例 55

16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

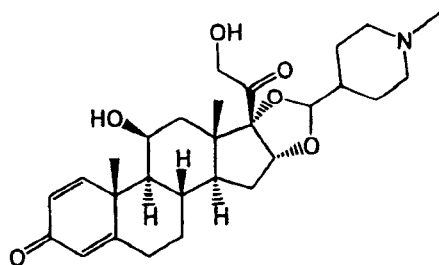


使用四氢硫吡喃-4-基-乙醛替代环己烷甲醛，按实施例 23 所述类似地制备标题化合物。

实施例 56-103 描述根据图 V 的类固醇类似物合成。

实施例 56

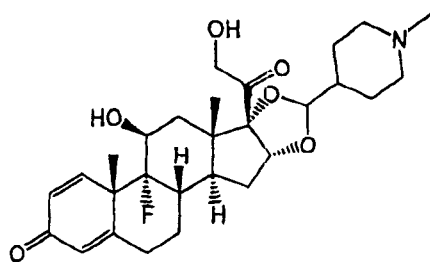
16,17-[(1-甲基哌啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



将地索奈德（1 当量）溶解在 1-硝基甲烷中（浓度大约为 0.7M），然后在搅拌下加入按照 Gray（1988）制备的 1-甲基哌啶-4-甲醛（1.2 当量），然后在室温下滴加 70%的高氯酸（4 当量）。在室温下搅拌反应混合物 48 小时，然后按实施例 22 中所述进一步处理。通过使用氯仿中量增加（直到 10%）的甲醇用硅胶色谱法纯化粗物质。得到标题产物，为 22-差向异构体的混合物。LCMS: 56:43，两者的 MH^+ 都为 486.4（以 $C_{28}H_{39}NO_6$ 计算的精确质量为 485.4）。

实施例 57

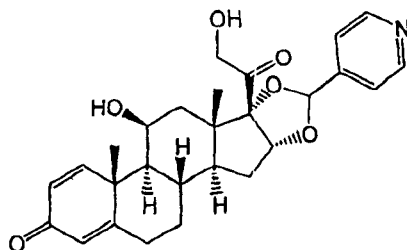
16,17-[(1-甲基哌啶基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用曲安奈德代替地索奈德，按实施例 56 中所述合成标题化合物。 ^{19}F NMR ($CDCl_3$): -164.385ppm (dd), 165.148ppm (dd)。LCMS: 45:50，两者的 MH^+ 都为 504.4（以 $C_{28}H_{38}FNO_6$ 计算的精确质量为 503.4）。

实施例 58

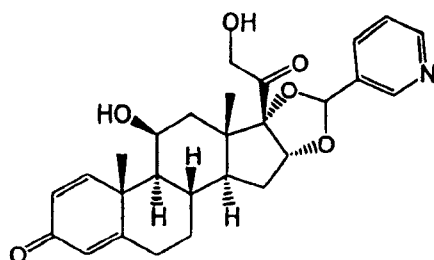
16,17-[吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 56 中所述类似地制备标题化合物,除了用 4-吡啶基甲醛代替 1-甲基-4-甲酰基哌啶,另外在 80℃下加热反应混合物 30 分钟。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中 0-10%异丙醇)纯化粗产物。

实施例 59

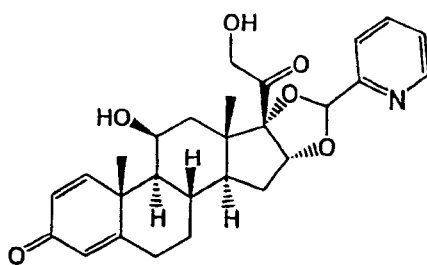
16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮
[11β,16α]



用 3-吡啶基甲醛代替 4-吡啶基甲醛,按实施例 58 中所述类似地制备标题化合物。通过制备 HPLC 完成最后的纯化,产生标题化合物,为单三氟乙酸盐。¹H NMR (CDCl₃) 表明以几乎 1:1 比例存在两种 22-差向异构体。LCMS: 98% (差向异构体未拆分) MH⁺ 466.3 (以 C₂₇H₃₁NO₆ 计算的精确质量为 465.2)。

实施例 60

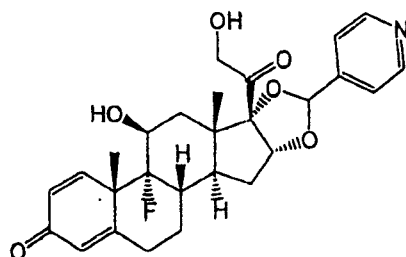
16,17-[吡啶基-2-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮
[11β,16α]



按实施例 58 中所述类似地制备标题化合物，用 2-吡啶基甲醛代替 4-吡啶基甲醛。

实施例 61

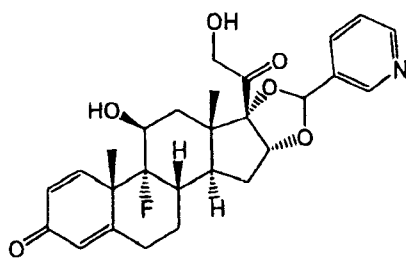
16,17-[吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 58 中所述类似地制备标题化合物，用曲安奈德代替地索奈德。

实施例 62

16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



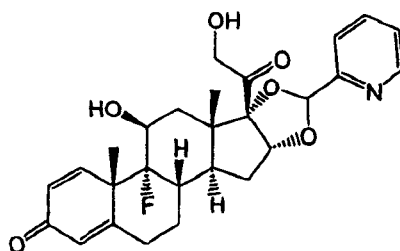
用曲安奈德代替地索奈德, 按实施例 59 中所述类似地制备类固醇类似物 14。通过 2-丙醇在二氯甲烷中的浓度增加 (0-10%) 梯度洗脱, 通过硅胶色谱法纯化粗产物, 拆分 22-差向异构体 (以及更多极性结构异构体 (regioisomer))。由二氯甲烷/二乙醚混合物重结晶所分离的流分蒸发后得到的物质。

22-R 差向异构体的分析数据 (通过 2D NMR 研究证实): ^1H NMR (DMSO-d_6): 8.604 – 8.642 (m, 2H), 7.810 (dt, 1H), 7.460 (dd, 1H), 7.282 (d, 1H), 6.230 (dd, 1H), 6.031 (bs, 1H), 5.603 (s, 1H), 5.463 (AB, 1H), 5.131 (dd, 1H), 4.979 (d, 1H), 4.536 – 4.601 (m, 1H), 4.152 – 4.245 (m, 2H), 2.510 – 2.667 (m, 2H), 2.363 (dd, 1H), 2.025 – 2.176 (m, 2H), 1.836 – 1.870 (m, 1H), 1.680 – 1.720 (m, 2H), 1.496 (s, 3H), 1.382 (dq, 1H), 1.235 – 1.260 (m, 1H), 0.880 (s, 3H). ^{19}F NMR (DMSO-d_6): -165.463ppm (dd, 1F).

LCMS: 99%, MH^+ 484.4 (以 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FNO}_6$ 计算的精确质量为 483.3)。分析计算: C, 67.07; H, 6.25; N: 2.90。实验值: C, 66.90; H, 6.28; N, 2.92。

实施例 63

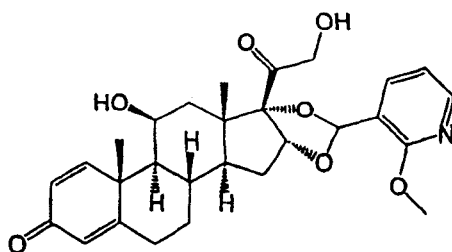
16,17-[吡啶基-2-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用曲安奈德代替地索奈德, 按实施例 60 中所述类似地制备标题化合物。

实施例 64

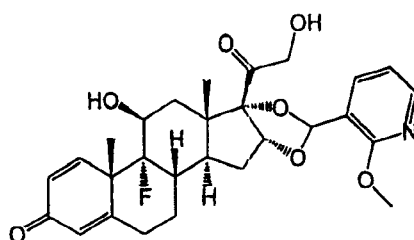
16,17-[2-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 2-甲氧基-3-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 58 中所述制备标题化合物。

实施例 65

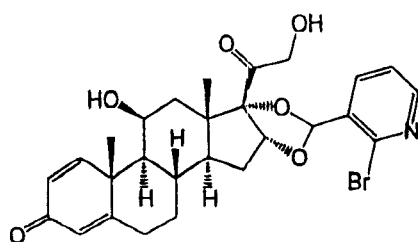
16,17-[2-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 2-甲氧基-3-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 59 中所述制备标题化合物。

实施例 66

16,17-[2-溴-吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

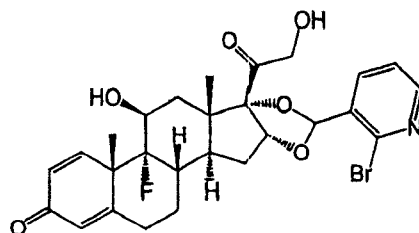


用 2-溴-3-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 58 中所述制备

标题化合物。

实施例 67

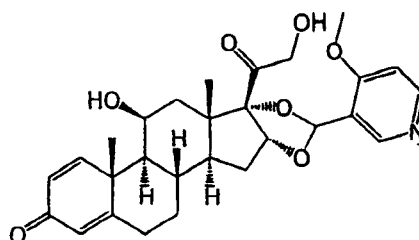
16,17-[2-溴-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 2-甲氧基-3-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 59 中所述制备标题化合物。

实施例 68

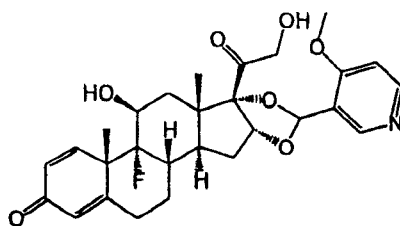
16,17-[6-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 6-甲氧基-3-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 58 中所述制备标题化合物。

实施例 69

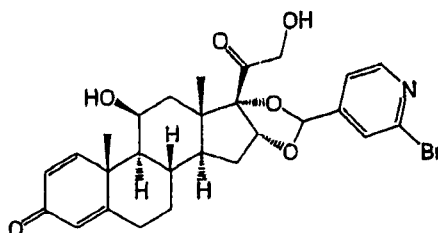
16,17-[6-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 6-甲氧基-3-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 59 中所述制备标题化合物。

实施例 70

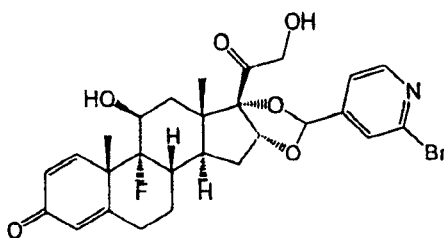
16,17-[3-溴-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 3-溴-4-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 58 中所述制备标题化合物。

实施例 71

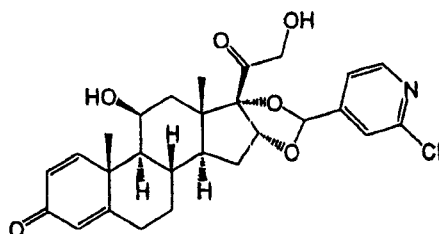
16,17-[3-溴-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 3-溴-4-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛, 按实施例 59 中所述制备标题化合物。

实施例 72

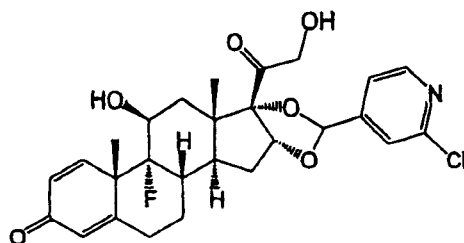
16,17-[3-氯-吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 3-氯-4-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛,按实施例 58 中所述制备标题化合物。

实施例 73

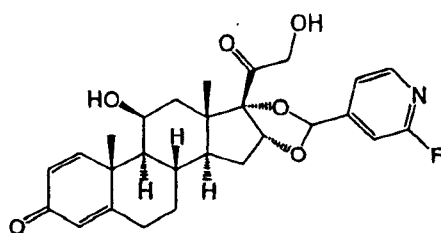
16,17-[3-氯-吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



用 3-氯-4-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛,按实施例 59 中所述制备标题化合物。

实施例 74

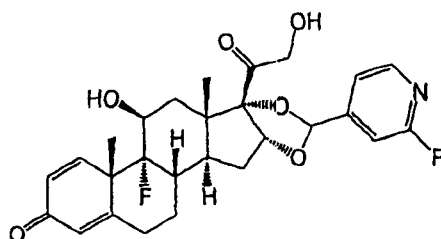
16,17-[3-氯-吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 58 中所述制备标题化合物, 用 3-氟-4-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛。

实施例 75

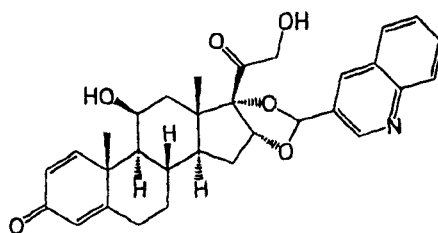
16,17-[3-氟-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 59 中所述制备标题化合物, 用 3-氟-4-吡啶基-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛。

实施例 76

16,17-[8-喹啉-3-基-4-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

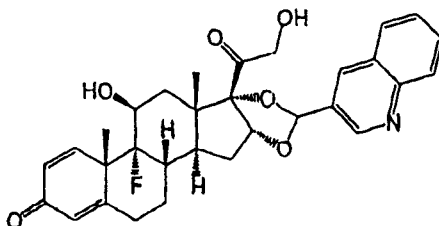


按实施例 58 中所述制备标题化合物, 用 8-喹啉-3-甲醛代替 4-吡啶

基-甲醛。

实施例 77

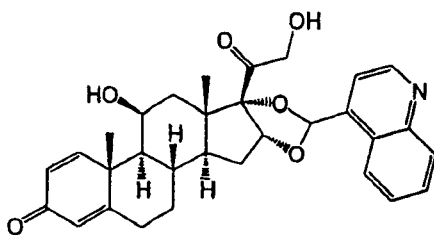
16,17-[8-喹啉-3-基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 59 中所述制备标题化合物，用 8-喹啉-3-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛。

实施例 78

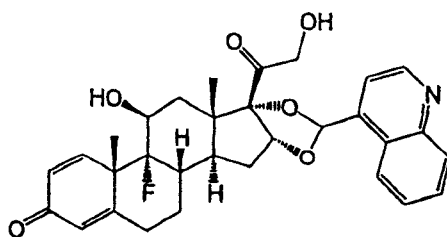
16,17-[8-喹啉-4-基-4-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 58 中所述制备标题化合物，用 8-喹啉-4-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛。

实施例 79

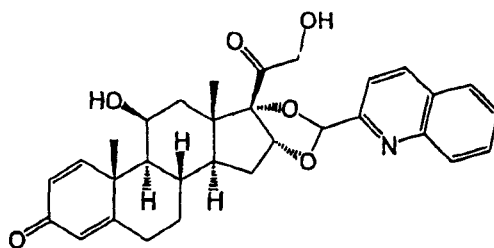
16,17-[8-喹啉-4-基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 59 中所述制备标题化合物, 用 8-喹啉-4-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛。

实施例 80

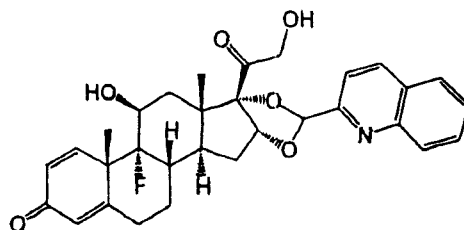
16,17-[8-喹啉-2-基-4-亚甲基]双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 58 中所述制备标题化合物, 用 8-喹啉-2-甲醛代替 4-吡啶基-甲醛。

实施例 81

16,17-[8-喹啉-2-基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

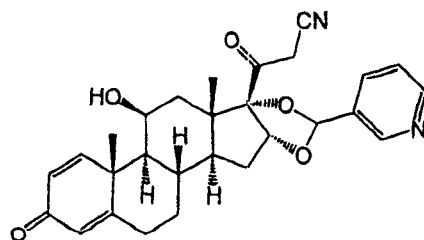


按实施例 59 中所述制备标题化合物, 用 8-喹啉-2-甲醛代替 4-吡啶

基-甲醛。

实施例 82

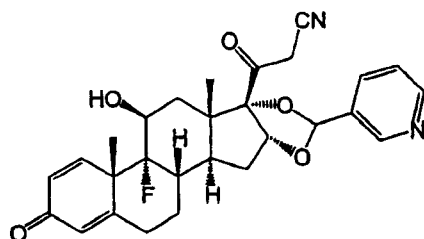
16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



通过下面的两步骤过程制备标题化合物。应用实施例 24 中描述的过程将实施例 59 中描述的一类固醇类似物转化成 21-甲磺酸酯衍生物。将这样得到的干的结晶中间体悬浮在无水乙腈 (5mL/mmol) 中, 然后加入过量四乙基氰化铵 (2.2 当量) 和催化量 (0.2 当量) 的碘化钠。在室温下搅拌过夜后的 LCMS 分析表明甲磺酸酯完全消耗并形成接近结构异构体对的所需产物的 22-差向异构体 (形成 20-氰基-20,21-环氧类固醇)。然后在 90℃ 下加热反应混合物 30 分钟, 最终形成所需的 β -氰基-甾酮。处理包括用乙酸乙酯稀释、然后用饱和碳酸氢钠洗涤 (两次)、盐水洗涤和在无水硫酸镁上干燥。通过由二氯甲烷/二乙醚重结晶来纯化粗产物。

实施例 83

16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

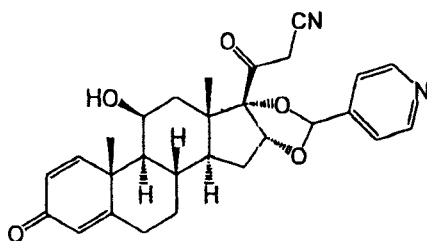


应用实施例 82 中所述的两步骤过程从类似物 14 (实施例 62 中所述) 合成标题类固醇 15。

LCMS: 99% (差向异构体的和), MH^+ 493.2 (以 $C_{28}H_{29}FN_2O_5$ 计算的精确质量为 492.2)。分析计算: C, 68.28; H, 5.93; N, 5.69。实验值: C, 67.34; H, 5.87; N, 5.47。

实施例 84

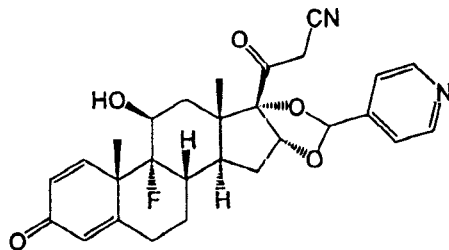
16,17-[吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 58 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 85

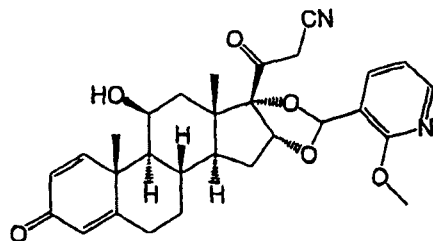
16,17-[吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 61 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 86

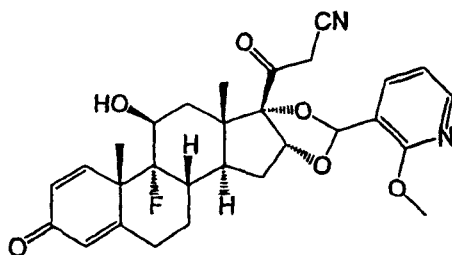
16,17-[2-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 64 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 87

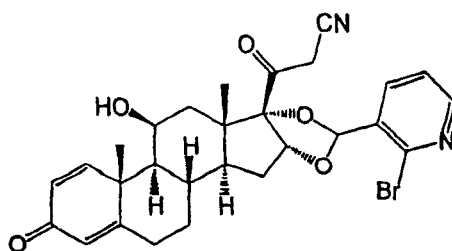
16,17-[2-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 65 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 88

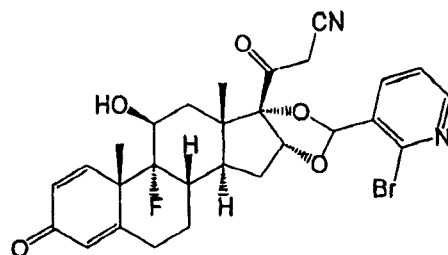
16,17-[2-溴-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 66 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 89

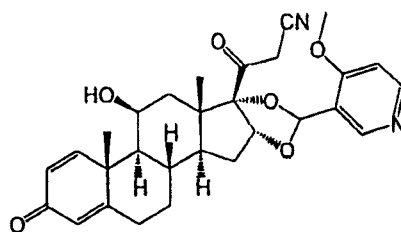
16,17-[2-溴-吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 67 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 90

16,17-[6-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

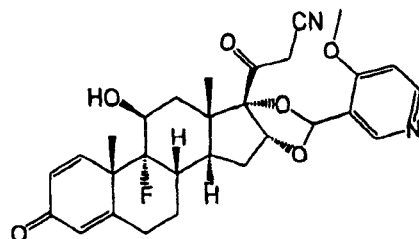


应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 68 中描述的一类固醇合

成标题化合物。

实施例 91

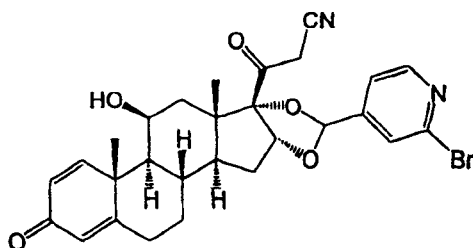
16,17-[6-甲氧基-吡啶基-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 69 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 92

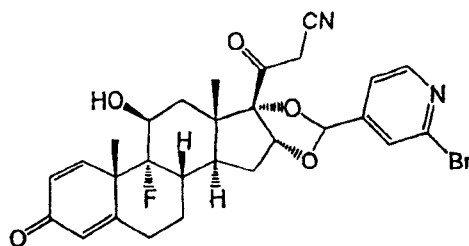
16,17-[3-溴-吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 70 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 93

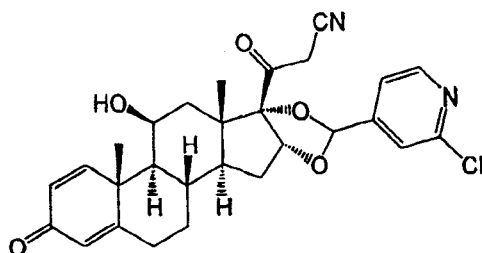
16,17-[3-溴-吡啶基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 71 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 94

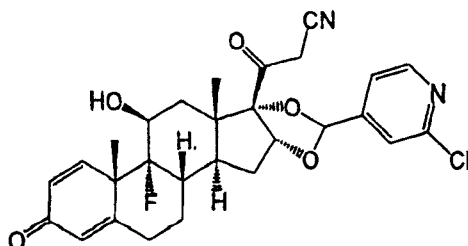
16,17-[3-氯-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 72 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 95

16,17-[3-氯-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

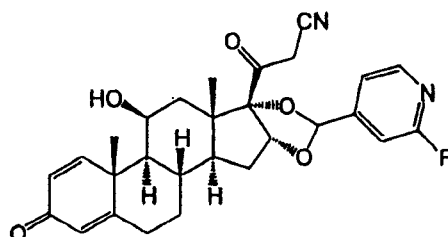


应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 73 中描述的一类固醇合

成标题化合物。

实施例 96

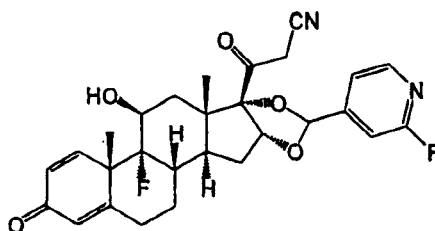
16,17-[3-氟-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 74 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 97

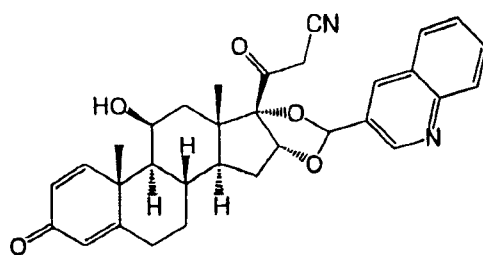
16,17-[3-氟-吡啶基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 75 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 98

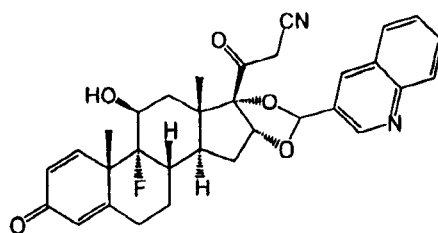
16,17-[8-喹啉-3-基-4-亚甲基]双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 76 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 99

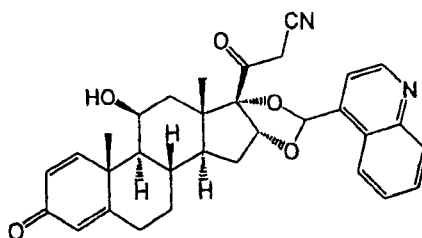
16,17-[8-喹啉-3-基-4-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 77 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 100

16,17-[8-喹啉-4-基-4-亚甲基]双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

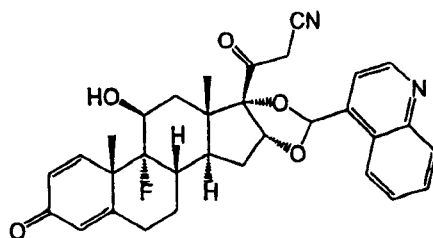


应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 78 中描述的一类固醇合

成标题化合物。

实施例 101

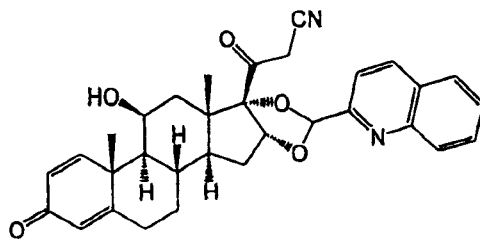
16,17-[8-喹啉-4-基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 79 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 102

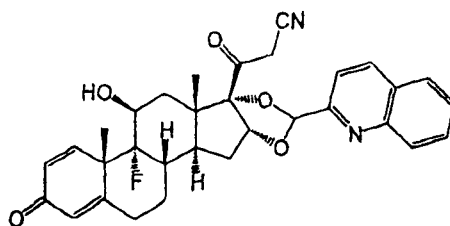
16,17-[8-喹啉-2-基-4-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 80 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 103

16,17-[8-喹啉-2-基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

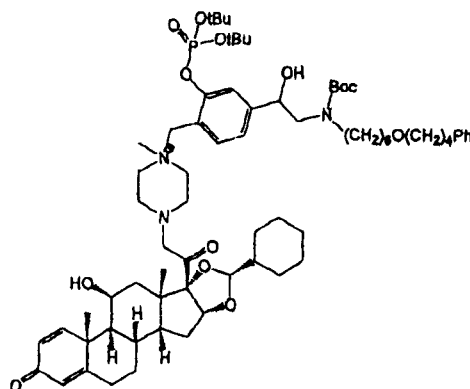


应用实施例 82 中所述的两步骤过程由实施例 81 中描述的一类固醇合成标题化合物。

实施例 104-117 说明图 VI 描述的协同前药的合成。

实施例 104

N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



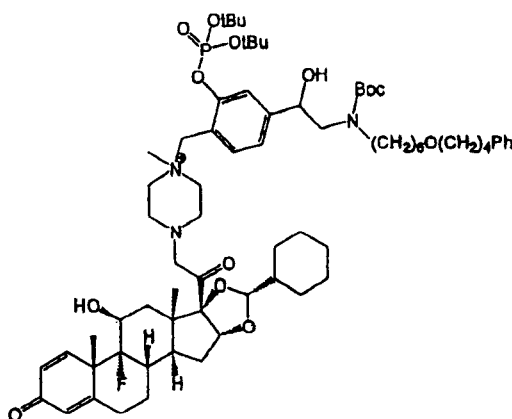
在室温和搅拌下将 1.1 当量的甲磺酸酯 3（实施例 6 中所述）、实施例 26 中描述的一类固醇类似物（1 当量）和碘化钠（1 当量）溶解在最小量的无水乙腈中。通过 TLC 和 LCMS 监测反应混合物。3 天后，浓缩反应混合物，并通过使用二氯甲烷/甲醇/三乙胺（96:3:1）的混合物的硅胶色谱法纯化。收集包含所需季铵盐的流份，蒸发并用二乙醚研磨残余物。过滤这样形成的固体，用醚洗涤并干燥。

LCMS: M^+ 1243（以 $C_{71}H_{109}N_3O_{13}P^+$ 计算的精确质量为 1242.7）。

实施例 105

N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-

11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

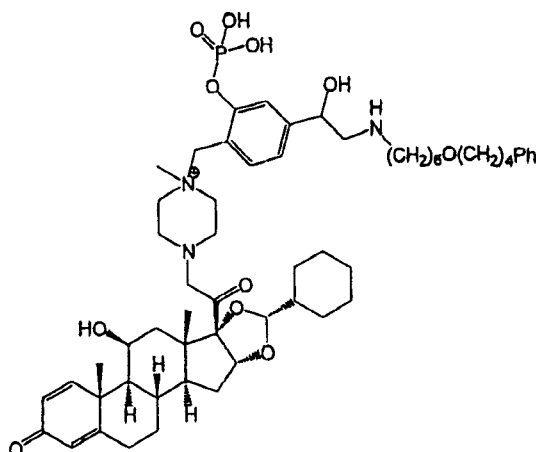


按实施例 104 中所述制备标题化合物, 使用类固醇 13 (实施例 27 中描述) 作为原料。

LCMS: M+ 1261 (以 $C_{71}H_{108}FN_3O_{13}P^+$ 计算的精确质量为 1260.7)。

实施例 106

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



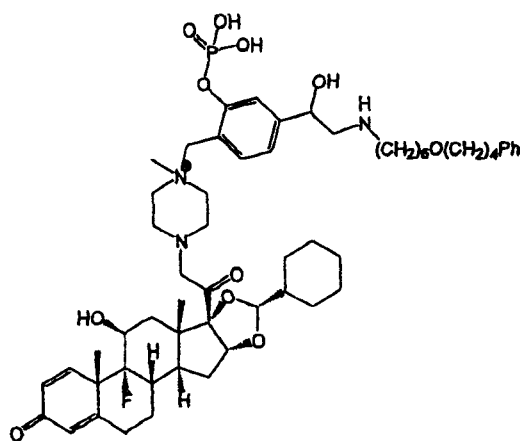
在室温下和氮气中在搅拌下用新鲜无水的在二噁烷 (2mL) 中的 4N HCl 处理实施例 104 中描述的季铵盐。通过 TLC 和 LCMS 监测去保护的进展。1 小时后, 通过隔板加入二乙醚, 并继续搅拌 1 小时。然后滤出形成的沉淀物, 用醚充分洗涤, 干燥, 并由二氯甲烷/二乙醚的混合物重

结晶（产生二盐酸盐）。如果需要，通过使用 Isolute-18（Biotage）的色谱法用具有 1% 乙酸的在水中的乙腈增加进行梯度洗脱来实现进一步纯化（产生二乙酸盐）。

^{31}P NMR (DMSO- d_6) : -5.718ppm。LCMS: 95%, M^+ 1030.5 (以 $\text{C}_{58}\text{H}_{86}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{11}\text{P}^+$ 计算的精确质量为 1030.59)。

实施例 107

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

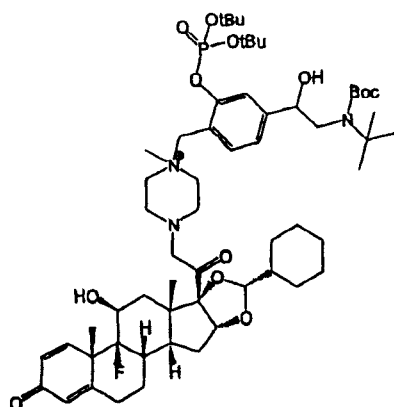


按实施例 106 中所述制备协同前药 16，使用实施例 105 中描述的季节铵盐作为原料。

^{31}P NMR (DMSO- d_6) : -6.018ppm。 ^{19}F NMR (DMSO- d_6) : -165.361ppm (dd, $J=8\text{Hz}$, $J=32\text{Hz}$)。LCMS: 96%, M^+ 1049.3 (以 $\text{C}_{58}\text{H}_{84}\text{FN}_3\text{O}_{11}\text{P}^+$ 计算的精确质量为 1049.2)。

实施例 108

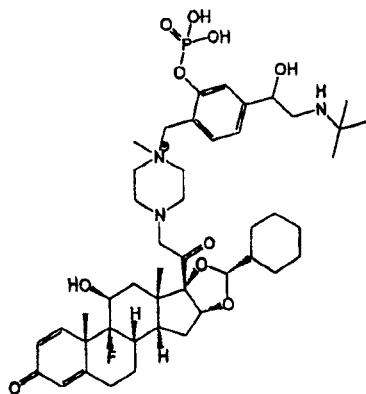
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 7 (见实施例 13) 和类固醇 13 (见实施例 27) 作为原料。

实施例 109

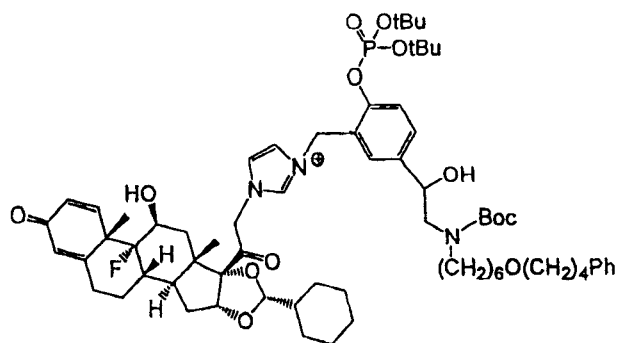
沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(4-甲基哌嗪鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



通过实施例 106 中所述过程由实施例 108 中描述的季节盐制备标题协同前药。

实施例 110

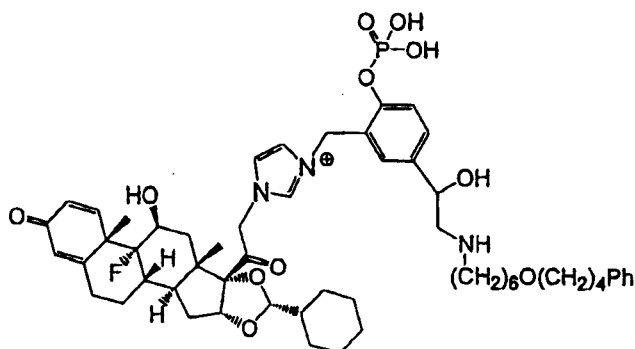
N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(咪唑鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 3 (见实施例 6) 和实施例 45 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 111

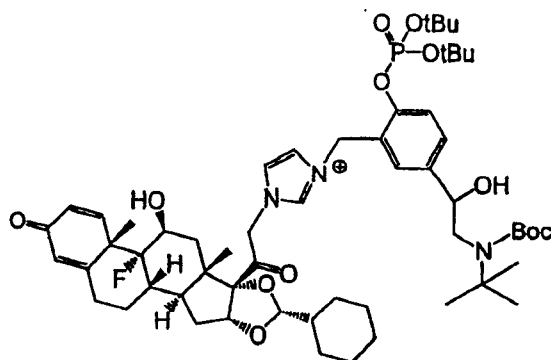
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(咪唑鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



通过实施例 106 中所述过程由实施例 110 中描述的四级咪唑鎓盐 (quaternary imidazolium salt) 制备标题协同前药。

实施例 112

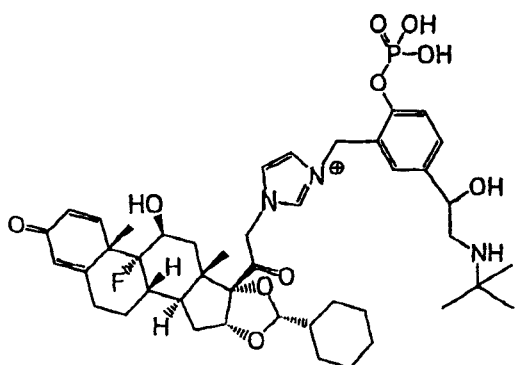
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(咪唑鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 7 (见实施例 13) 和实施例 45 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 113

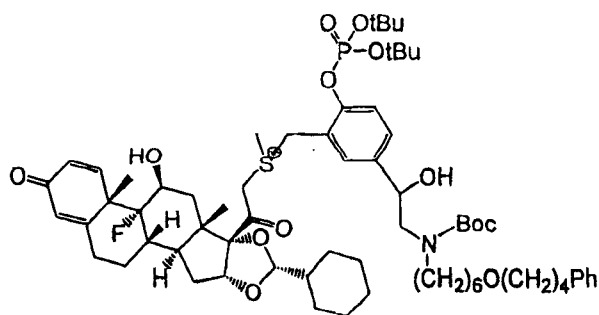
沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-(咪唑鎓)-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 106 中所述过程由实施例 112 中描述的四级咪唑鎓盐制备标题协同前药。

实施例 114

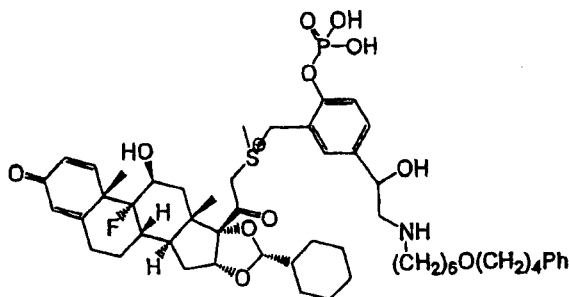
N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基脒-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 3 (见实施例 6) 和实施例 51 中描述的类型醇作为原料。

实施例 115

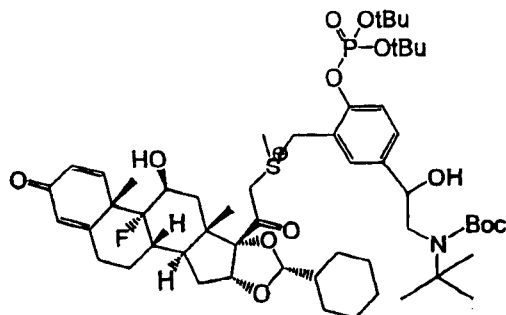
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基甾-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 106 中所述过程由实施例 114 中描述的化合物制备标题协同前药。

实施例 116

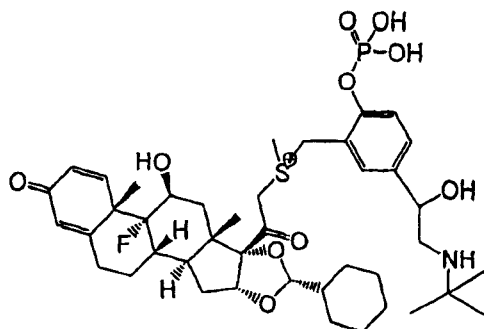
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基甾-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 7 (见实施例 13) 和实施例 51 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 117

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(环己基亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-甲基甾-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]

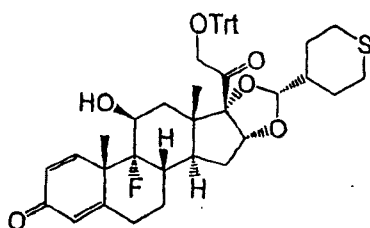


按实施例 106 中所述过程由实施例 116 中描述的化合物制备标题协同前药。

实施例 118-139 说明按照图 VII 的协同前药的合成。

实施例 118

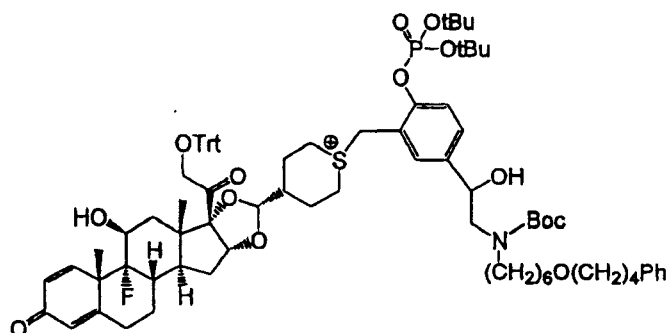
16,17-[(四氢-硫吡喃-4-基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



将实施例 53 中描述的一类固醇（1 当量）和 DMAP（0.1 当量）溶解在无水二氯甲烷（5mL/mmol）中，然后在水浴中冷却反应混合物的同时在搅拌下滴加三乙胺（2 当量），然后是分批加入固体三苯基甲基氯（2 当量）。反应 1 夜后的 TLC 分析表明几乎全部原料耗尽。用几滴甲醇淬灭混合物，用二氯甲烷稀释，用 10% 柠檬酸、饱和碳酸氢钠和最后用盐水洗涤。在无水硫酸镁上干燥有机层、倾析和蒸发后，通过使用在己烷中量增加的乙酸乙酯（3:1 到 1:1）的硅胶色谱法纯化粗产物。

实施例 119

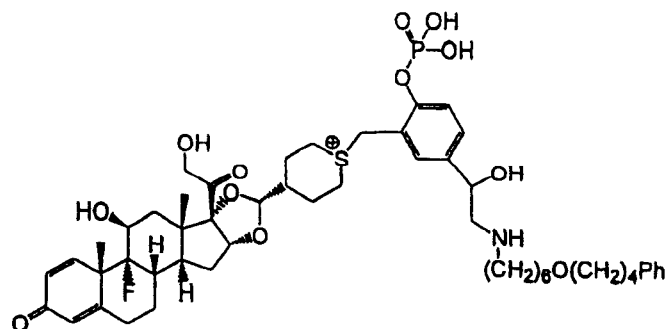
N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物，使用甲磺酸酯 3（见实施例 6）和实施例 118 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 120

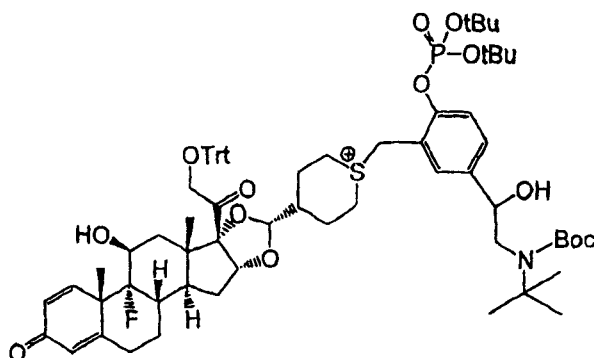
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 106 中所述过程由实施例 119 中所述的铯盐制备标题协同前药。

实施例 121

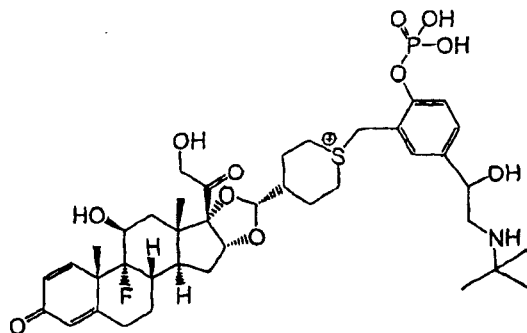
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 7 (见实施例 13) 和实施例 118 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 122

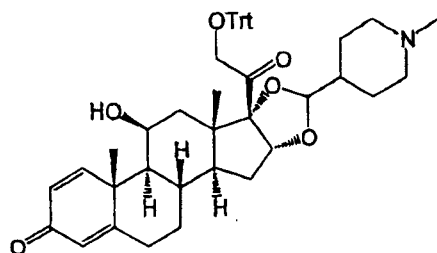
沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[(四氢-硫吡喃鎓)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α (R)]



按实施例 106 中所述过程由实施例 121 中所述的铈盐制备标题协同前药。

实施例 123

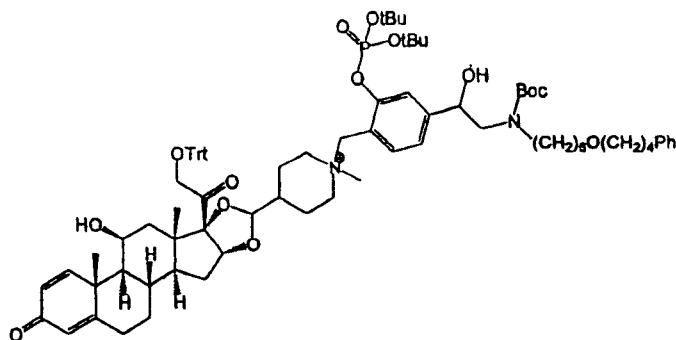
16,17-[(1-甲基哌啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



使用实施例 118 中所述过程由实施例 56 所述的类固醇制备标题化合物。

实施例 124

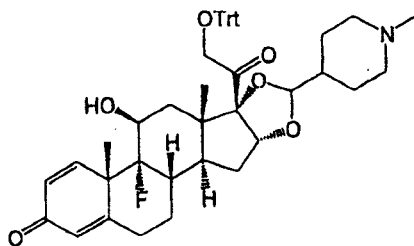
N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(1-甲基哌啶基-4-亚甲基)双(氧)]-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 3 (见实施例 6) 和实施例 123 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 125

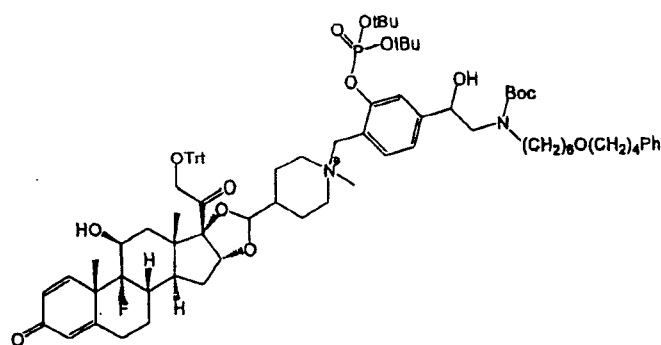
16,17-[(1-甲基哌啶基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



使用实施例 118 中所述过程由实施例 57 所述的一类固醇制备标题化合物。

实施例 126

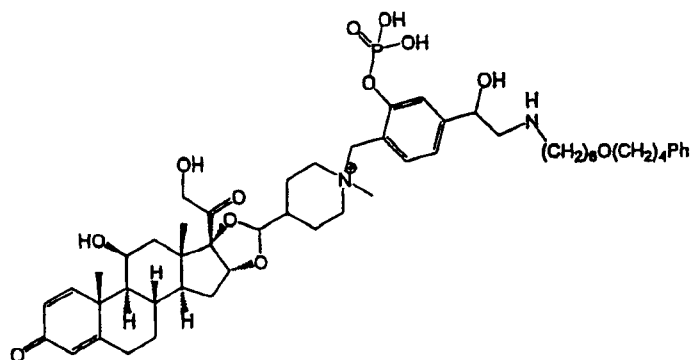
N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(1-甲基哌啶基-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 3 (见实施例 6) 和实施例 125 中描述的类型醇作为原料。

实施例 127

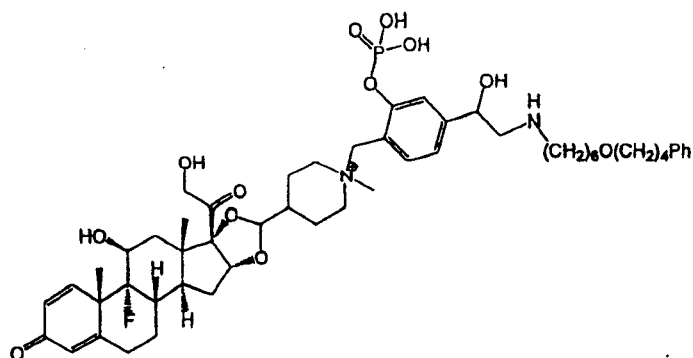
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(1-甲基哌啶鎓-4-亚甲基)双(氧)]-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



使用实施例 124 中描述的季节盐, 按实施例 106 中所述过程制备标题化合物。

实施例 128

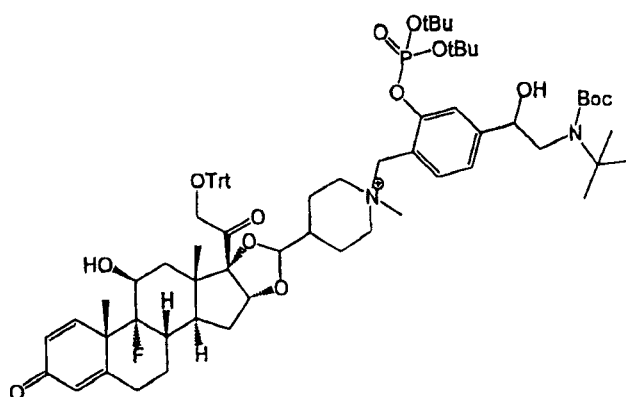
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(1-甲基哌啶鎓-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



使用实施例 126 中描述的季节盐，按实施例 106 中所述过程制备标题化合物。

实施例 129

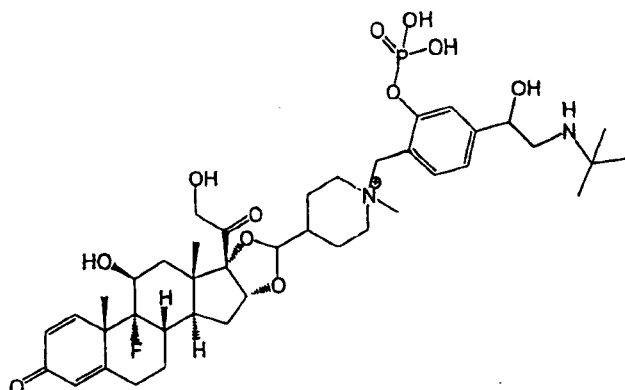
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[(1-甲基哌啶鎓-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11β,16α]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物，使用甲磺酸酯 7（见实施例 13）和实施例 125 中描述的类型醇作为原料。

实施例 130

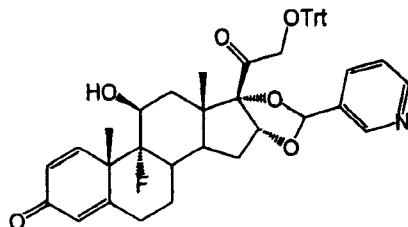
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[(1-甲基哌啶鎓-4-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11β,16α]



按实施例 106 中所述过程由实施例 129 中描述的季节盐制备标题协同前药。

实施例 131

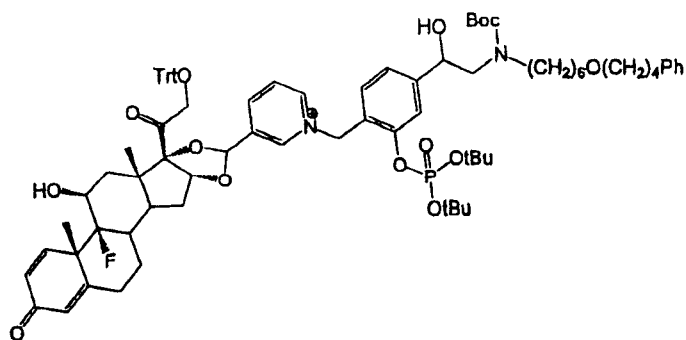
16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 118 中所述过程由类固醇 14 (实施例 62 中描述) 合成标题化合物。

实施例 132

N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[吡啶基-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

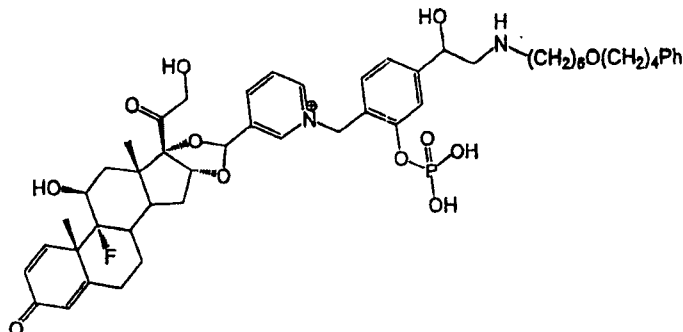


按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 3 (见实施例 6) 和实施例 131 中描述的类型醇作为原料。

LCMS: M^+ 1414.7 (以 $C_{84}H_{105}FN_2O_{14}P^+$ 计算的精确质量为 1415.7)。

实施例 133

沙美特罗-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]

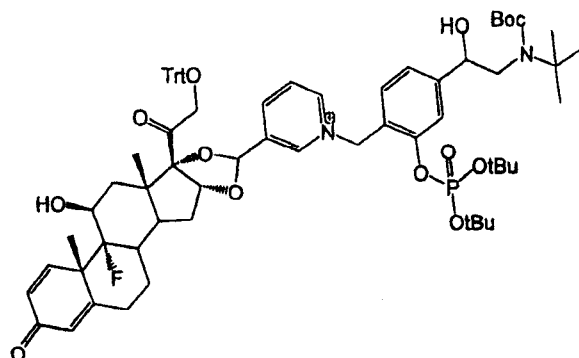


由实施例 132 中描述的吡啶鎓盐按实施例 106 中描述的过程制备协同前药 17, 并通过反相色谱法纯化, 使用 Isolute-C18 柱 (Biotage), 用在 2% 乙酸酸化的水中量增加的乙腈 (0-50%) 洗脱。冻干后得到二乙酸盐。

^{31}P NMR (DMSO- d_6): -4.116 ppm. ^{19}F NMR (DMSO- d_6): -165.124 – -164.480 ppm (多重峰)。LCMS: 97%, M^+ 961.5 (以 $C_{52}H_{67}FN_2O_{12}P^+$ 计算的精确质量为 961.44)。 $C_{56}H_{74}FN_2O_{16}P$ 的分析计算: %C 62.21; %H 6.90; %N 2.59。实验值: %C 62.13; %H 6.85; %N 2.76。

实施例 134

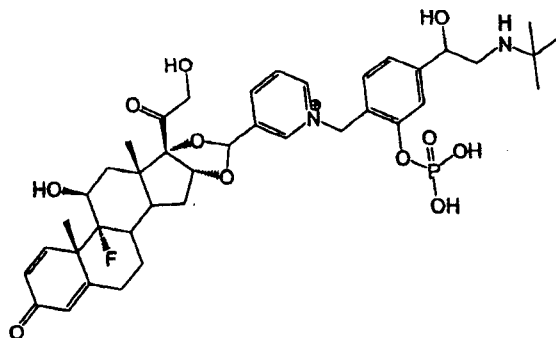
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-三苯甲氧基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 7 (见实施例 13) 和实施例 131 中描述的一类固醇作为原料。

实施例 135

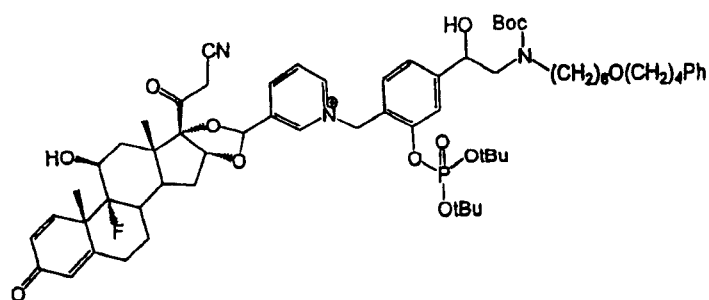
沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11,21-二羟基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



可由实施例 134 中描述的吡啶鎓盐按实施例 106 中描述的过程制备标题协同前药。

实施例 136

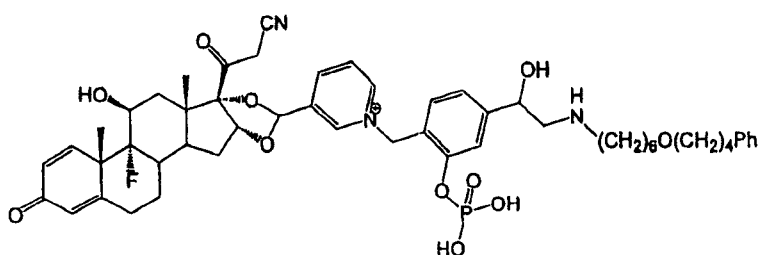
N-Boc-沙美特罗-二叔丁基磷酸酯-16,17-[哌啶鎓-3-亚甲基)双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氰基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 3 (见实施例 6) 和类固醇 15 (实施例 83 中描述) 作为原料。

实施例 137

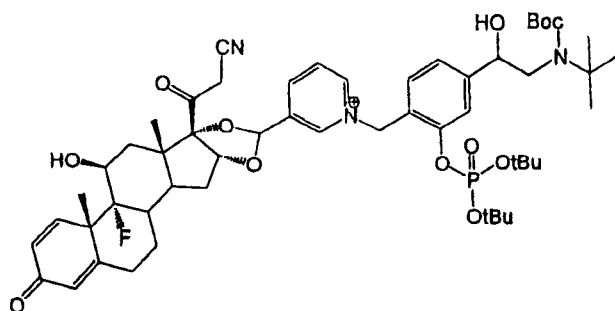
沙美特罗-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



从实施例 136 中描述的吡啶鎓盐按实施例 106 中描述的过程制备标题协同前药。

实施例 138

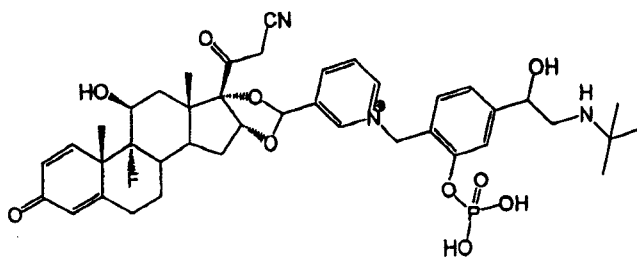
N-Boc-沙丁胺醇-二叔丁基磷酸酯-16,17-[哌啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



按实施例 104 中所述过程制备标题化合物, 使用甲磺酸酯 7 (见实施例 13) 和类固醇 15 (实施例 83 中描述) 作为原料。

实施例 139

沙丁胺醇-磷酸酯-16,17-[吡啶鎓-3-亚甲基]双(氧)]-9-氟-11-羟基-21-氟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮[11 β ,16 α]



从实施例 138 中描述的吡啶鎓盐按实施例 106 中描述的过程制备标题协同前药。

实施例 140
细胞因子释放抑制

表 1. 体外分析的通用方法

分析	细胞源	对照化合物	文献
TNF- α 分泌 (<i>h</i>) (PBMC)	PBMC	地塞米松	Schindler (1990)
IL-1 β 分泌 (<i>h</i>) (PBMC)	PBMC	放线菌素酮	Schindler (1990)
细胞生存力 (<i>h</i>) (PBMC / 24 h)	PBMC	红霉素	Mosmann (1983)
免疫抑制	从C57BL/6 小鼠 (5×10^5 细胞) 和 CBA 小鼠 (2.5×10^5 细胞) 分离的脾淋巴细胞	环孢菌素 A	Soulillou (1975)

表 2. 分析的实验条件

分析	底物/刺激物/示踪剂	培养	反应产物	检测方法
TNF- α 分泌 (h) (PBMC)	LPS (1 μ g/ml)	24 h/37°C	TNF- α	EIA
IL-1 β 分泌 (h) (PBMC)	LPS (1 μ g/ml)	24 h/37°C	IL-1 β	EIA
细胞生存力 (h) (PBMC / 24 h)	MTT (0.5 mg/ml)	24 h./37°C	甲臅	光度测定法
免疫抑制	从 CBA 小鼠分离的小 鼠脾淋巴细胞(2.5×10^5 个细胞) / ^3H]TMD (1 μ Ci)	72 h./37°C	^3H]TMD 结合	闪烁计数

结果分析和表达

结果被表示为在试验化合物存在下得到的对照值的百分数。使用 Hill 方程曲线拟合通过抑制曲线的非线性回归分析确定 IC₅₀ 值（引起对照值一半最大抑制的浓度）。

表 3. 细胞因子释放抑制 (IC_{50} , nM)
(表 3 中的所有化合物直到 1000nM 都不毒害细胞
(细胞存活率大约 100%))

化合物例	TNF- α 分泌	IL-1 β 分泌	免疫抑制
22	12	2.1	1.5
23	1.2	---	0.34
26	无效	>1000	31
27 ^A	无效	36	12
34	>1000	---	20
56	无效	>1000	无效
57	无效	>1000	>1000
62 ^B	11	350	1.9
22R- 差向异构体	12	---	0.89
22S- 差向异构体	>1000	---	36
59	85	---	2
107 ^C	810	---	80
133 ^D	>1000	---	180
45	无效	---	>1000
47	无效	---	66
43	>1000	---	8.8

A- 类固醇 13; B- 类固醇 14; C-协同前药 16; D- 协同前药 17。

“无效(Not active)”——由于在最高试验浓度 1000nM 下观察到小于 25% 抑制，因此不能计算 IC_{50} 。

在一组标准的基于细胞的体外分析中试验选择的本发明化合物，评价细胞因子释放抑制和试验品抗炎活性。确定了几种有效的类固醇类似物，即实施例 23、27、43、59 和 62 中描述的化合物。与类固醇药物（分别地，实施例 27 和 62）相比，实施例 107 和 133 的协同前药（分别地，

化合物 16 和 17) 被证实不太有活性或无活性。因此, 通过掩蔽各类固醇的药理学性质, 协同前药减轻了口咽副作用并将类固醇的抗炎活性限制于支气管内空间, 在那里, 肺酶 (尤其是碱性磷酸酶) 释放药理学活性类固醇 (见实施例 141-143)。

实施例 141

在暴露于碱性磷酸酶后将协同类固醇- β -激动剂前药转化为沙美特罗和类固醇的一般过程

通过将化合物 16 (或者 17) 在 1:1 乙腈/水中的~200ng/ μ L 溶液的 500 μ L 等分试样加入到 500 μ L pH 7.4 的缓冲溶液中制备反应和对照溶液, 缓冲溶液包含 5mM 三(羟基甲基)氨基甲烷、1mM ZnCl₂、1mM MgCl₂。对于反应溶液, 缓冲液还包含大约 600ng/ μ L 碱性磷酸酶 (Sigma-Aldrich), 而对照缓冲溶液不包含酶。在 37°C 下培养反应和对照溶液 25-50 小时。通过 LCMS 分别定期分析溶液的协同前药和反应产物。

实施例 142

协同前药 16 与碱性磷酸酶反应产生沙美特罗和类固醇 13

按照实施例 141 的一般过程使协同前药 16 (实施例 107 中描述) 与碱性磷酸酶反应, 产生沙美特罗和类固醇 13 (实施例 27 中描述)。反应缓冲液中碱性磷酸酶的浓度为~600ng/ μ L (未测定溶液的酶活性)。

在对照溶液 (没有酶) 中只检测到协同前药 16。反应溶液 (有酶) 显示协同前药 16 消失, 最初的出现后是去磷酸化中间体的消失, 和出现沙美特罗和类固醇化合物 13 (如图 VIII 中所示)。这个试验中选择的测量时间点提供在表 4 中。对于酶转化的图形表示, 参见图 1。

表 4. ALP 试验中检测的化合物浓度

小时@ 37°C	前药 16 浓度 nmol/ml	去-PO ₄ 中间体 峰面积	类固醇 13 浓度 nmol/ml	沙美特罗 浓度 nmol/ml
0.00	91.0	3.78×10^7	0.0	0.1
0.59	87.7	3.61×10^8	1.6	1.8
1.19	78.6	4.78×10^8	4.1	4.4
2.96	67.8	6.05×10^8	15.3	12.3
3.56	62.3	6.09×10^8	20.2	14.4
4.15	61.6	5.97×10^8	21.6	17.1
10.67	43.1	4.03×10^8	49.5	34.2
15.41	36.7	2.76×10^8	54.6	41.4
19.56	33.1	2.02×10^8	62.9	44.8
24.30	29.3	1.40×10^8	67.3	46.9
30.82	24.8	9.51×10^7	69.3	48.1
34.97	23.0	7.15×10^7	66.5	49.6

实施例 143

协同前药 17 与碱性磷酸酶反应产生沙美特罗和类固醇 14

按照实施例 141 的一般过程使协同前药 17 (实施例 133 中描述) 与碱性磷酸酶反应, 产生沙美特罗和类固醇 14 (实施例 62 中描述)。加入到储备溶液中的缓冲液中碱性磷酸酶的浓度为~600ng/ μ L (未测定溶液的酶活性)。

在对照溶液 (没有酶) 中只检测到协同前药 17。反应溶液 (有酶) 显示协同前药消失, 最初的出现后是去磷酸化中间体的消失, 和出现沙美特罗和类固醇化合物 14 (如图 VIII 中所示)。这个试验中选择的测量时间点提供在表 5 中。对于酶转化的图形表示, 参见图 2。

表 5. ALP 试验中检测的化合物浓度

小时@ 37°C	前药 17 浓度 nmol/ml	去-PO ₄ 中间体 峰面积	类固醇14 浓度 nmol/ml	沙美特罗 浓度 nmol/ml
0.00	214.4	2.78×10^7	0.0	0.0
0.53	112.6	4.03×10^8	4.0	2.9
1.05	44.9	6.01×10^8	9.9	8.9
2.10	9.8	6.60×10^8	22.6	21.0
3.16	4.2	5.83×10^8	34.8	31.1
4.21	3.7	5.74×10^8	45.4	39.2
10.52	0.0	3.98×10^8	88.1	80.1
19.99	0.0	2.48×10^8	121.9	105.5
29.46	0.0	1.55×10^8	137.6	120.6
39.99	0.0	9.68×10^7	150.2	129.9
49.46	0.0	6.00×10^7	169.2	135.3

参考文献

- Carrier, H. M. *et al.* (1950); "The effect of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen" *Journal of Allergy*, **21**, 282-287.
- Soulilou, J.P., Carpenter, C.B., (1975) "Augmentation of proliferation and in vitro production of cytotoxic cells by 2-ME in the rat." *J. Immunol.*, **115**, 1566-1571.
- Gajda, T., Zwierzak, A. (1976); "Phase-transfer-catalysed halogenation of di-t-butyl phosphite. Preparation of di-t-butyl phosphorohalidates" *Synthesis*, 243-244.
- Mossman, T. (1983); "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxicity assays." *J. Immunol. Met.*, **65**, 55-63.
- Morris, H. G. (1985); "Mechanism of action and therapeutic role of corticosteroids in asthma." *J. Allergy Clin Immunol* **75** (1 Pt): 1-13.
- Wald, J. A. *et al.* (1986); "An improved protocol for the use of troleandomycin (TAO) in the treatment of steroid-requiring asthma." *J. Allergy Clin. Immunol* **78** (1 Pt 1): 36-43.
- Kaliner, M. and E. R. McFadden (1988); "Bronchial asthma. Immunologic diseases." Ed. M. Samter. Boston, Little, Brown and Company: 117-118.
- Bernstein, D. I. *et al.* (1988); "An open study of auranofin in the treatment of steroid-dependent asthma." *J. Allergy Clin. Immunol* **81** (1): 6-16.
- Gray, Allan P. (1988); "Antihypertensive piperidine compounds, their preparation and pharmaceutical compositions containing them" US4757079.
- Schleimer R. P. (1990); "Effects of glucocorticosteroids on inflammatory cells relevant to their therapeutic applications in asthma." *Am. Rev. Respir. Dis.* **141** (2 Pt 2): S59-69.
- Schindler, R. *et al.* (1990); "Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells : IL-6 suppresses IL-1 and TNF." *Blood*, **75**, 40-47.
- Jacobsen, E.N. *et al.* (1991); "Highly enantioselective epoxidation catalysts derived from 1,2-diaminocyclohexane" *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7063-7064.
- Wallen N. *et al.* (1991); "Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival." *J. Immunol* ; **141** (100): 3490-5.

Walker, C. *et al.* (1991); "Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity." *J. Allergy Clin. Immunol* 88 (6): 935-42.

Szczeklik, A. *et al.* (1991); "Cyclosporin for steroid-dependent asthma." *Allergy* 46 (4): 312-5.

Dyer, P. D. *et al.* (1991); "Methotrexate in the treatment of steroid-dependent asthma." *J. Allergy Clin. Immunol* 88 (2): 208-12.

Shivaram, U. and M. Cash (1991); "Use of troleandomycin as a steroid-sparing agent in both asthma and chronic obstructive pulmonary disease." *J. Assoc. Acad. Minor Phys* 2 (3): 131-3.

Kita H. *et al.* (1992) "Release of granule proteins from eosinophils cultured with IL-5." *J. Immunol* 149 (2): 629-35.

Poston, R. N. *et al.* (1992); "Immunohistochemical characterization of the cellular infiltration in asthmatic bronchi." *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 (4 Pt 1): 918-21.

Mungan, D. *et al.* (1995); "Cyclosporin in steroid dependent asthma." *Allergol. Immunopathol (Madr)* 23(5): 202-6.

Fish, J. E. *et al.* (1997); "An evaluation of colchicine as an alternative to inhaled corticosteroids in moderate asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156 (4 Pt 1): 1165-71.

Rong, Y., Ruoho, A.E. (1999); "A new synthetic approach to salmeterol" *Synth. Commun.* 29, 2155-2162.

Stevens, A. *et al.* (1999); "Process for the production of optically enriched (R)- or (S)-albuterol" WO 99/42460.

Wechsler, M. E. *et al.* (1999); "Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal?" *Drug Safety* 21 (4): 241-51.

Goodman and Gilman's The Pharmacology Basis of Therapeutics (2001); Tenth Edition, Hardman, J. and Limbird, L. Editors, McGraw-Hill.

Dykewicz, M. S. (2001); "Newer and alternative non-steroidal treatments for asthmatic inflammation." *Allergy Asthma Proc* 22 (1): 11-5.

Korenblat, P. E. (2001); "The role of antileukotrienes in the treatment of asthma." *Ann. Allergy Asthma Immunol* 86 (6 Suppl 1): 31-9.

Lazarus, S. C. *et al.* (2001); "Long-acting β_2 -agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial." *JAMA* 285 (20): 2583-93.