

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480040516.3

[51] Int. Cl.

C07J 1/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 31 日

[11] 公开号 CN 1906207A

[22] 申请日 2004.12.10

[21] 申请号 200480040516.3

[30] 优先权

[32] 2004.1.15 [33] US [31] 60/536,526

[86] 国际申请 PCT/US2004/041469 2004.12.10

[87] 国际公布 WO2005/070950 英 2005.8.4

[85] 进入国家阶段日期 2006.7.14

[71] 申请人 沃纳奇尔科特公司

地址 美国波多黎各

[72] 发明人 J·A·金 J·基翁

J·W·麦基尔罗伊

W·P·阿姆斯特朗 A·麦克维伊

A·麦克莫迪

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 李华英

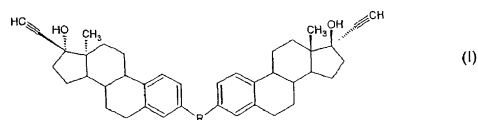
权利要求书 6 页 说明书 23 页

[54] 发明名称

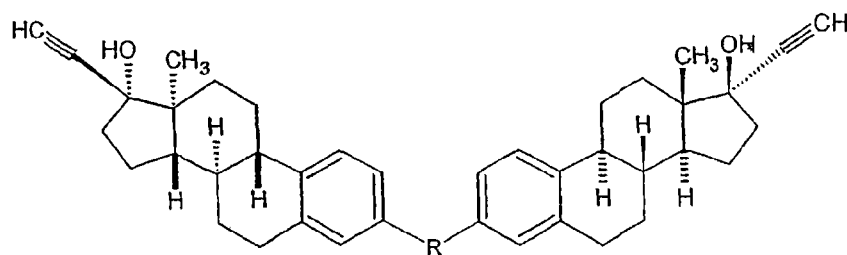
乙炔雌二醇的二-甾族前体药物

[57] 摘要

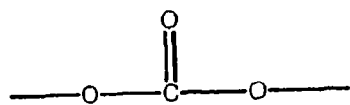
本发明涉及按照式(I)的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物。



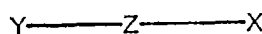
1. 具有下式的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物：



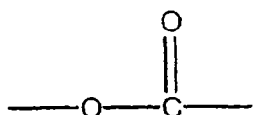
其中 R 选自：



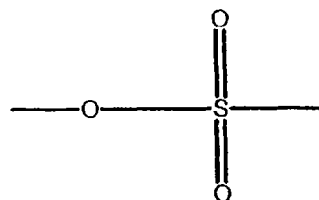
或



其中 X 和 Y 独立地选自：



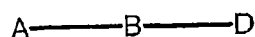
或



并且 Z 是

(i) 具有 1 到 10 个碳原子的脂族直链，其可以是饱和或不饱和的，并且任选可以被一个或多个低级烷基、羟基或氨基取代，

(ii)



其中 A 和 D 独立地是

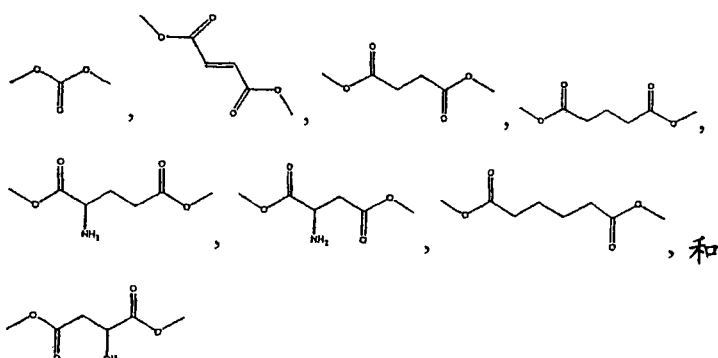
$-\text{CO}(\text{CH}_2)_f-$ ，其中 f 是 0 至 5，且 B 是 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ ，其中 p 是 1 至 700，或

(iii) 具有 2 至 15 个氨基酸单元的肽键，所述氨基酸单元独立地衍生自选自下列的氨基酸：丙氨酸，精氨酸，天冬酰胺，天冬氨酸，半胱氨酸，谷氨酰胺，谷氨酸，甘氨酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，缬氨酸，或其组合，其中肽的端基是独立地衍生自天冬氨酸和谷氨酸的氨基酸单元。

2. 权利要求 1 的前体药物, 其中 R 是



3. 权利要求 1 的前体药物, 其中 R 选自:



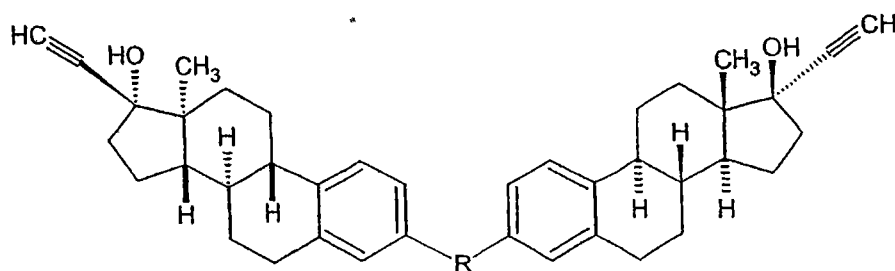
4. 权利要求 1 的前体药物, 其中 R 是



5. 权利要求 1 的前体药物, 其中所述前体药物选自: 二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)苹果酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)富马酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)谷氨酸酯, 二-(3-乙炔雌二醇)天冬氨酸酯, 和其药学可接受的盐。

6. 药物剂量单元, 包括:

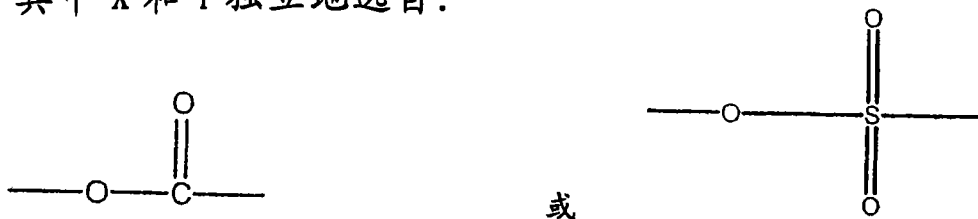
(a) 具有下式的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物:



其中 R 选自:



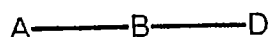
其中 X 和 Y 独立地选自:



并且 Z 是

(i) 具有 1 到 10 个碳原子的脂族直链, 其可以是饱和或不饱和的, 并且任选可以被一个或多个低级烷基、羟基或氨基取代,

(ii)



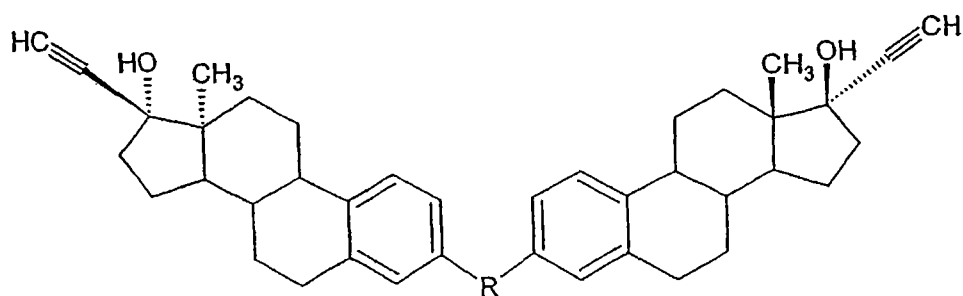
其中 A 和 D 独立地是

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_f-$, 其中 f 是 0 至 5, 且 B 是 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$, 其中 p 是 1 至 700, 或

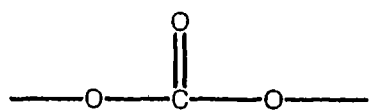
(iii) 具有 2 至 15 个氨基酸单元的肽键, 所述氨基酸单元独立地衍生自选自下列的氨基酸: 丙氨酸, 精氨酸, 天冬酰胺, 天冬氨酸, 半胱氨酸, 谷氨酰胺, 谷氨酸, 甘氨酸, 组氨酸, 异亮氨酸, 亮氨酸, 赖氨酸, 甲硫氨酸, 苯丙氨酸, 脯氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 酪氨酸, 缬氨酸, 或其组合, 其中肽的端基是独立地衍生自天冬氨酸和谷氨酸的氨基酸单元; 和

(b) 一或多种药学可接受的赋形剂。

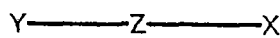
7. 合成具有下式的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的方法:



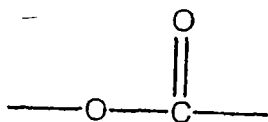
其中 R 选自:



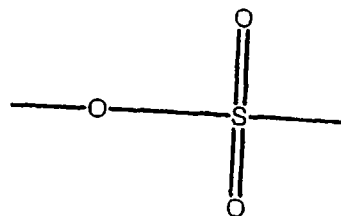
或



其中 X 和 Y 独立地选自:



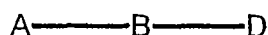
或



并且 Z 是

(i) 具有 1 到 10 个碳原子的脂族直链, 其可以是饱和或不饱和的, 并且任选可以被一个或多个低级烷基、羟基或氨基取代,

(ii)



其中 A 和 D 独立地是

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_f-$, 其中 f 是 0 至 5, 且 B 是 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$, 其中 p 是 1 至 700, 或

(iii) 具有 2 至 15 个氨基酸单元的肽键, 所述氨基酸单元独立地衍生自选自下列的氨基酸: 丙氨酸, 精氨酸, 天冬酰胺, 天冬氨酸, 半胱氨酸, 谷氨酰胺, 谷氨酸, 甘氨酸, 组氨酸, 异亮氨酸, 亮氨酸, 赖氨酸, 甲硫氨酸, 苯丙氨酸, 脯氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 酪氨酸, 缬氨酸, 或其组合, 其中肽的端基是独立地衍生自天冬氨酸和谷氨酸的氨基酸单元, 包括下列步骤:

(A) 提供乙炔雌二醇或其衍生物;

(B) 将所述乙炔雌二醇与连接剂混合, 其中所述连接剂选自:

(a) 碳酸酯;

(b) 具有 1 至 10 个碳原子骨架的脂族二酸;

(c) $\text{G---CO---Z---X---G}$

其中 G 是卤素;

(d) 具有 2 至 15 个氨基酸单元的肽键, 所述氨基酸单元独立地衍生自选自下列的氨基酸: 丙氨酸, 精氨酸, 天冬酰胺, 天冬氨酸, 半胱氨酸,

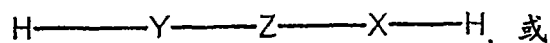
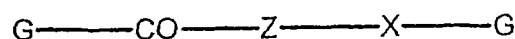
酸，谷氨酰胺，谷氨酸，甘氨酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，缬氨酸，或其组合，其中肽的端基是独立地衍生自天冬氨酸和谷氨酸的氨基酸单元；

(e)叔丁氧羰基保护的磺基丙氨酸；和

(f)聚乙二醇和琥珀酸酐，

(C)任选地混入偶联剂和 /或碱，从而形成所述乙炔雌二醇的二-甾族前体药物或其药学可接受的盐。

8. 权利要求 7 的方法，其中所述连接剂是碳酸酯，



其中 G 是卤素。

9. 权利要求 7 的方法，其中所述偶联剂选自：二(4-硝基苯基)碳酸酯，1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐，和其混合物。

10. 权利要求 7 的方法，其中所述的至少一种碱选自：4-二甲基氨基吡啶，三乙胺，和其混合物。

11. 权利要求 7 的方法，其中所述前体药物是二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯或其药学可接受的盐。

12. 权利要求 7 的方法，其中所述前体药物选自：二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯，二-(3-乙炔雌二醇)苹果酸酯，二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯，二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯，二-(3-乙炔雌二醇)富马酸酯，二-(3-乙炔雌二醇)谷氨酸酯，二-(3-乙炔雌二醇)天冬氨酸酯，和其药学可接受的盐。

13. 提供避孕的方法，包括给予有此需要的患者有效时间段的、有效量的权利要求 1 的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的步骤。

14. 在有此需要的患者中提供激素治疗法的方法，包括给予有此需要的所述患者有效时间段的、有效量的权利要求 1 的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的步骤。

乙炔雌二醇的二-甾族前体药物

技术领域

本发明涉及乙炔雌二醇的二-甾族前体药物和其药学可接受的盐。本发明也包括二-甾族前体药物的药物剂量单元和形成乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的方法。

背景技术

游离的 17β -雌二醇是最具活性的、天然存在的人类雌激素。然而，由于吸收差和口腔服用之后的大量的胃肠道和肝脏的首过代谢，通常其没有口服活性。增加活性的方法包括使用可以提高吸收的微粉化药剂、和使用前体药物例如雌二醇-17-戊酸酯和马雌激素，后者是硫酸酯和葡糖苷酸衍生物的组合物 (Martindale 第 32 版, 1999, Pharmaceutical Press)。

增加活性的另一个方法是改变 17β -雌二醇的结构。乙炔雌二醇是这种的改变的一个例子。与 17β -雌二醇相比，在 17 位上的乙炔基极大地降低了肝脏首过代谢，能够使化合物比天然雌激素 17β -雌二醇更具活性 (Martindale 第 32 版, 1999 Pharmaceutical Press)。

乙炔雌二醇是在避孕制剂中使用的最常见的雌激素。与 17β -雌二醇相比，由于其药效增强了，其可使用比较低的剂量 (即每天口服 15 到 50 μg) (Martindale 第 32 版 1999, Pharmaceutical Press)。其通过其它给药途径也更有效，即通过阴道，此时其可以以 15 μg 的日剂量使用 (参见美国专利 No. 5,989,581)。其也用于激素代替疗法，不过比 17β -雌二醇的应用范围小。

Taubert 等人的美国专利 No. 3,916,002 描述了许多具有式 $R-O-CO-(CH_2)_n-CO-O-R$ 的低聚类固醇酯，其中 n 在 2 和 8 之间，且每个 R 是单价类固醇基团。该类固醇基团衍生自具有羟基取代基的类固醇，羟基取代基在 3、16 或 17 号碳原子的其中一个上。它们可以通过用在 3、16 或 17 号碳原子上具有羟基取代基的类固醇将二羧酸的两个羧基基团酯化来制备。然而，Taubert 等人没有公开连接在乙炔雌二醇部分的 3'C 位的新的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物。

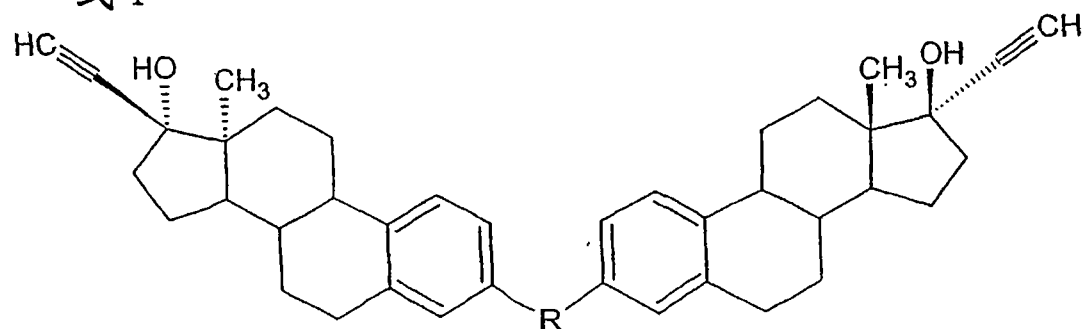
尽管在避孕用途中乙炔雌二醇优于 17β -雌二醇，但还是有一些与使用乙炔雌二醇有关的缺点。例如，不是所有给予的乙炔雌二醇是生物学可利用的。乙炔雌二醇在肠壁和肝脏中产生代谢，这影响其生物利用度。而且，其生物利用度在个体与个体之间可以略有变化 (Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1991; 6: 733-736)。此外，已经注意到乙炔雌二醇在肝中代谢，发生肠肝再循环 (Methods And Findings in Experimental Clinical Pharmacology, 1982; 4: 133-42)。

一种可提高生物利用度的新的乙炔雌二醇的前体药物将是非常有利的。

发明内容

本发明涉及按照式 (I) 的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物

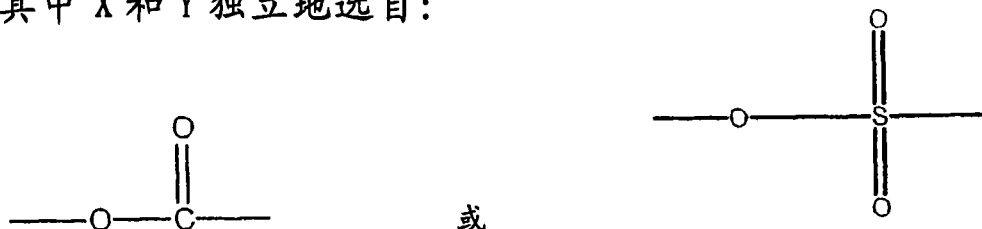
式 I



和其药学可接受的盐。其中 R 选自：



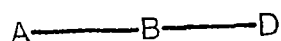
其中 X 和 Y 独立地选自：



并且 Z 是

(i) 具有 1 到 10 个碳原子的脂族直链，其可以是饱和或不饱和的，并且任选可以被一个或多个低级烷基、羟基或氨基取代，

(ii)



其中 A 和 D 独立地是

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_f-$ ，其中 f 是 0 至 5，且 B 是 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$ ，其中 p 是 1 至 700，或

(iii) 具有 2 至 15 个氨基酸单元的肽键，所述氨基酸单元独立地衍生自选自下列的氨基酸：丙氨酸，精氨酸，天冬酰胺，天冬氨酸，半胱氨酸，谷氨酰胺，谷氨酸，甘氨酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，缬氨酸，或其组合，其中肽的端基是独立地衍生自天冬氨酸和谷氨酸的氨基酸单元。

本发明也包括药物剂量单元，包含 (a) 按照式 I 的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物，和 (b) 一或多种药学可接受的赋形剂。在一个特别优选实施方案中，将孕激素包括在药物剂量单元内。

本发明也包括形成具有式 I 结构的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的方法，包括乙炔雌二醇和连接剂在有效形成乙炔雌二醇的二-甾族

前体药物的条件下反应的步骤。任选该方法可以包括进一步的纯化步骤，例如色谱或重结晶。

在本发明的另一个方面，提供了一种达到避孕的方法。该方法包括给予有此需要的患者有效时间段的、有效量的本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的步骤，优选与孕激素组合。

在本发明的又一个方面，提供了一种提供激素治疗的方法。该方法包括给予有此需要的患者有效时间段的、有效量的本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的步骤。

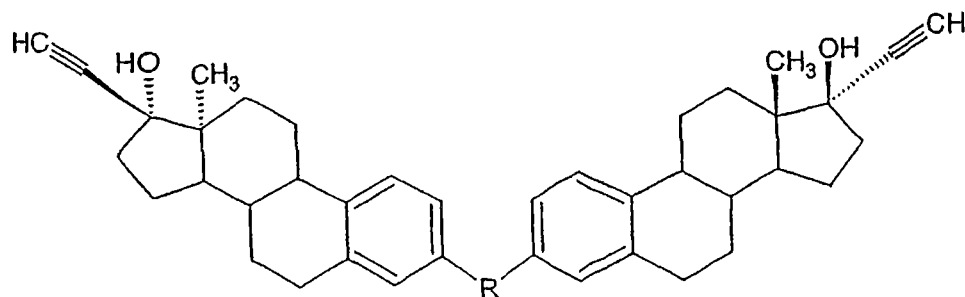
发明的详细说明：

对于本发明的目的，前体药物是一种实体，其或者包括活性药物的非活性形式，或者包括能够使药物具有优选的性能的化学基团。

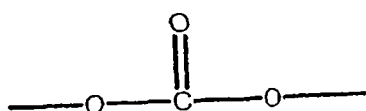
对于本发明的目的，应该理解室温是指 $25^{\circ}\text{C} + / - 5^{\circ}\text{C}$ 。

在本发明中，乙炔雌二醇的二-甾族前体药物具有乙炔雌二醇部分，其通过二价连接基 R 连接在乙炔雌二醇部分的 3' C 位上。在特别优选实施方案中，连接基 R 可以选自碳酸酯基团或具有 2 至 10 个碳原子的脂族骨架的二羧基，所述脂族骨架可以是饱和或不饱和的、直链或支链的，并且其可以任选被氨基、羟基或低级烷基取代。对于本文中使用的低级烷基，其是具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链脂族基。在另一个实施方案中，R 可以是具有聚氧乙烯骨架的二羧基。在进一步的实施方案中，连接基可以是在每个端部具有羧酸官能团的肽。

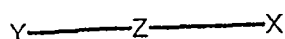
在本发明中，乙炔雌二醇的二-甾族前体药物具有下列结构式：
式 I



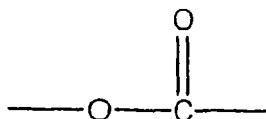
其中 R 选自:



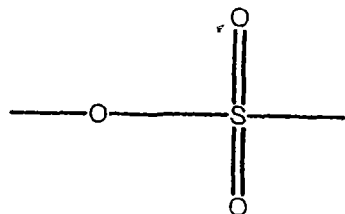
或



其中 X 和 Y 独立地选自:



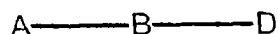
或



并且 Z 是

(i) 具有 1 到 10 个碳原子的脂族直链, 其可以是饱和或不饱和的, 并且任选可以被一个或多个低级烷基、羟基或氨基取代,

(ii)



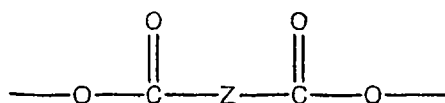
其中 A 和 D 独立地是

$-\text{CO}(\text{CH}_2)_f-$, 其中 f 是 0 至 5, 且 B 是 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-$, 其中 p 是 1 至 700, 或

(iii) 具有 2 至 15 个氨基酸单元的肽键, 所述氨基酸单元独立地衍生自选自下列的氨基酸: 丙氨酸, 精氨酸, 天冬酰胺, 天冬氨酸, 半胱氨酸, 谷氨酰胺, 谷氨酸, 甘氨酸, 组氨酸, 异亮氨酸, 亮氨酸, 赖氨酸, 甲硫氨酸, 苯丙氨酸, 脯氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 色氨酸, 酪氨酸, 缬氨酸, 或其组合, 其中肽的端基是独立地衍生自天冬氨酸和谷氨酸的氨基酸单元。

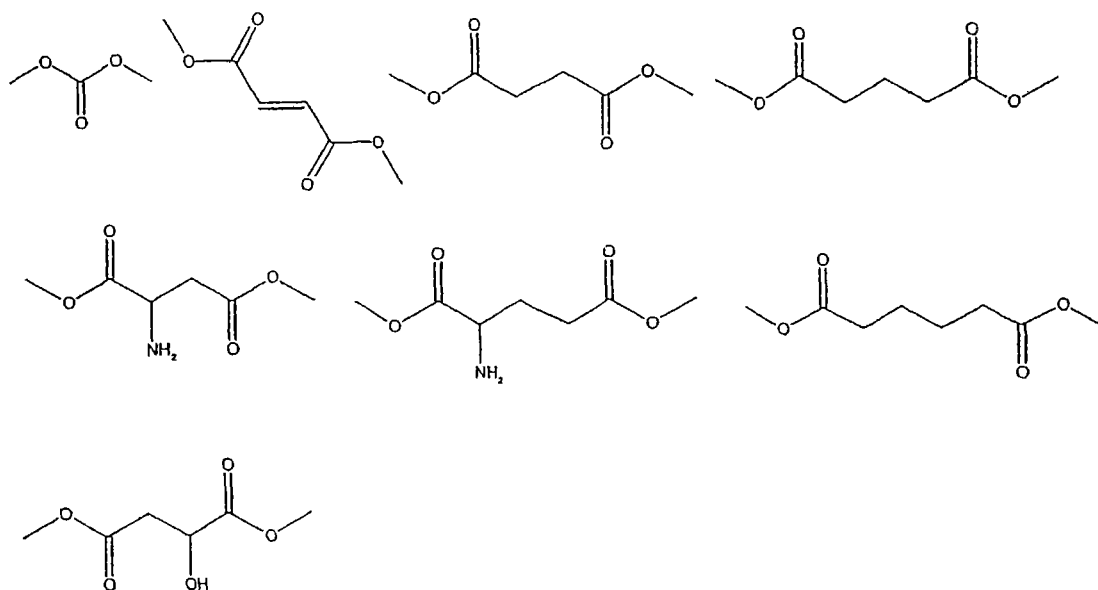
很显然, 当 Y 和 X 是羧基或磺酸基时, 那些基团的羰基或硫与 Z

结合。由此，在一个优选实施方案中，当 Y 和 X 两个都是羰基时，则 R 是

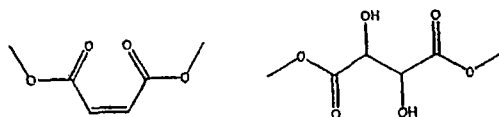


对普通技术人员更应该显而易见的是，在二-甾族前体药物中的每个乙炔雌二醇部分的立体化学构象将取决于 R 的结构构象。

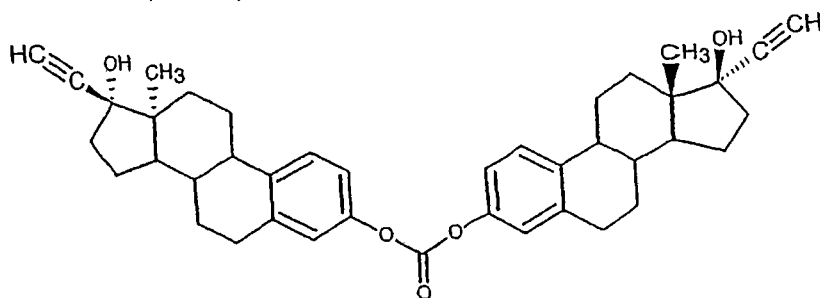
在一个优选实施方案中，R 选自：



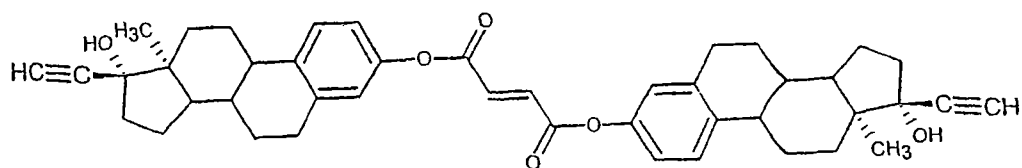
在另一个实施方案中，R 是



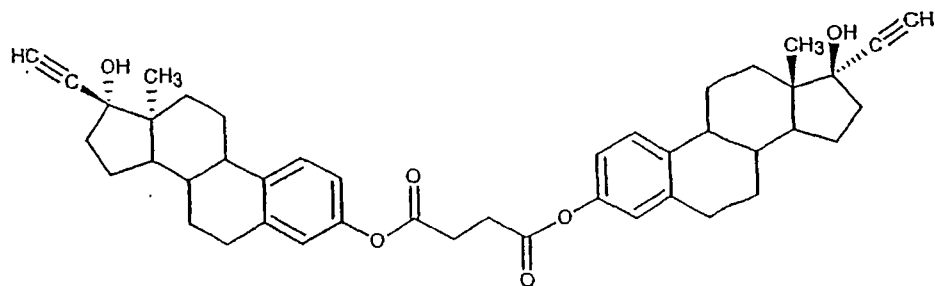
优选，乙炔雌二醇的二-甾族前体药物选自：



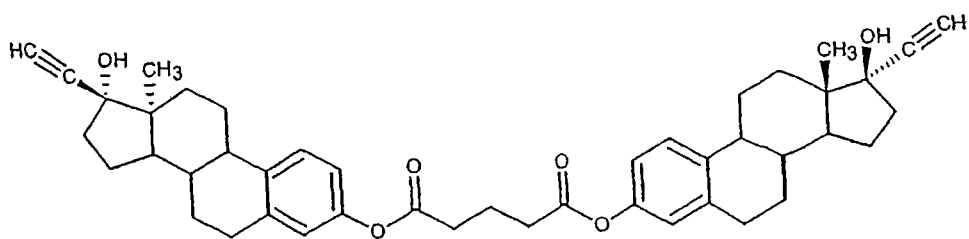
二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯,



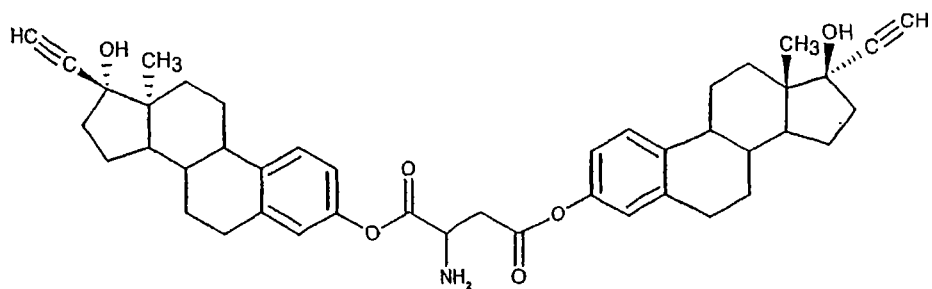
二-(3-乙炔雌二醇)富马酸酯,



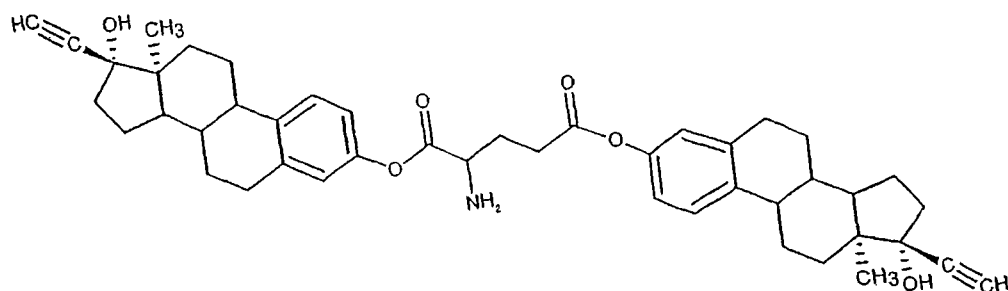
二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯,



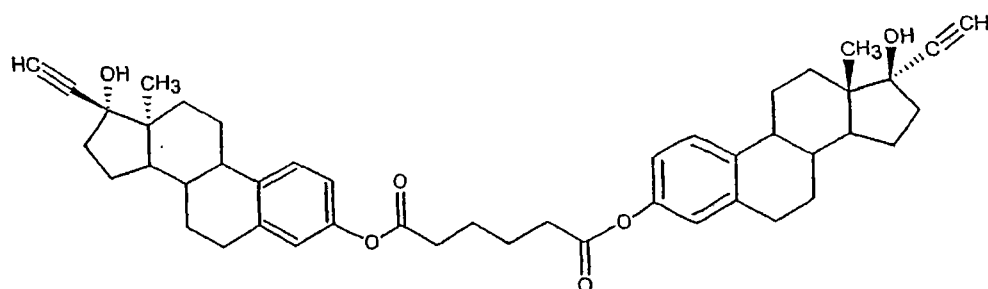
二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯,



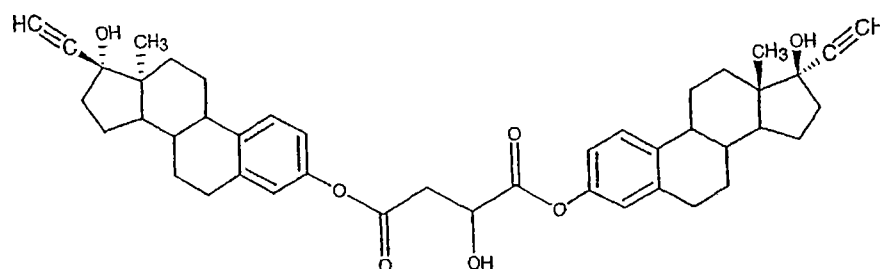
二-(3-乙炔雌二醇)天冬氨酸酯,



二-(3-乙炔雌二醇)谷氨酸酯,



二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯,



二-(3-乙炔雌二醇)苹果酸酯,

和其药学可接受的盐。

本文中使用的短语“药学可接受的盐”是指，保持具体化合物的游离酸和碱的生物有效性的盐，而且不是生物学不合需要的或其它不合需要的盐。药学可接受的盐的例子包括硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，乙酸盐，丙酸盐，癸酸盐，辛酸盐，丙烯酸盐，甲酸盐，异丁酸盐，己酸盐，庚酸盐，丙炔酸盐，草酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，辛二酸盐，癸二酸盐，富马酸盐，马来酸盐，丁炔-1, 4-二酸盐，己炔-1, 6-二酸盐，苯甲酸盐，氯苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，二硝基苯甲酸盐，羟基苯甲酸盐，甲氧

基苯甲酸盐, 邻苯二甲酸盐, 磺酸盐, 二甲苯磺酸盐, 苯乙酸盐, 苯丙酸盐, 苯基丁酸盐, 柠檬酸盐, 乳酸盐, γ -羟基丁酸盐, 乙醇酸盐, 酒石酸盐, 甲烷-磺酸盐(甲磺酸盐), 丙磺酸盐, 萘-1-磺酸盐, 萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。所需要的盐可以通过本领域已知的任何合适方法来制备, 包括用无机酸处理游离碱, 无机酸例如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 硝酸, 磷酸, 等等, 或用有机酸, 例如乙酸, 马来酸, 琥珀酸, 扁桃酸, 富马酸, 丙二酸, 丙酮酸, 草酸, 羟基乙酸, 水杨酸, 吡喃糖苷酸, 例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸, α -羟基酸, 例如柠檬酸或酒石酸, 氨基酸, 例如天冬氨酸或谷氨酸, 芳香酸, 例如苯甲酸或肉桂酸, 磺酸, 例如对甲苯磺酸或乙磺酸, 等等。在本发明中, 盐酸盐是优选的盐。

可以配制药物剂量单元, 其中包括本发明的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物以及一或多种药学可接受赋形剂。

用于本文中的赋形剂包括多种添加剂或成分, 例如填料, 稀释剂(固体和液体), 生物相容的聚合物(例如有机聚硅氧烷, 聚氨酯和聚丙烯酸甲酯), 皮肤渗透剂和渗透增强剂, 增溶剂, 润滑剂, 稳定剂, 流动调节剂, 着色剂, 助流剂, 泡腾剂, 甜味剂, 香料, 芳香剂等等。

在药物剂量单元内可以包括其它类固醇(例如孕激素)。典型的孕激素包括炔诺酮, 醋炔诺酮, 甲基炔诺酮, 左炔诺孕酮, 去氧孕烯, 3-酮基去氧孕烯, 孕二烯酮, 醋酸甲羟孕酮等等。

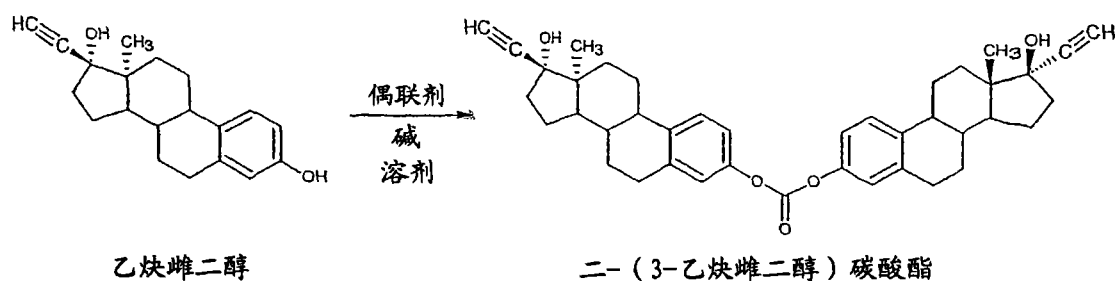
药物剂量单元可以是口服可吸收的形式, 例如片剂、胶囊、咀嚼片或胶囊、片剂、液体悬浮液、药丸或持续释放剂型。或者, 药物剂量单元可以是透皮递送系统。或在另一个实施方案中, 药物剂量单元可以是局部组合物, 例如凝胶、乳膏剂、油膏、液体等等。或在另一个替代的实施方案中, 药物剂量单元可以被设计成阴道给药形式, 例

如阴道环。

可以使用本文描述的方法合成乙炔雌二醇的甾族前体药物。这些方法可以改变，或可以依照要求使用替代的合成法。合成法一般从原料乙炔雌二醇开始，但还可以从雌酮开始。然而应该理解，对于指明的乙炔雌二醇，可以使用乙炔雌二醇的衍生物。

通常,本发明的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物是在有效形成乙炔雌二醇的二-甾族前体药物条件下,通过乙炔雌二醇或其衍生物与合适的连接剂反应形成的。

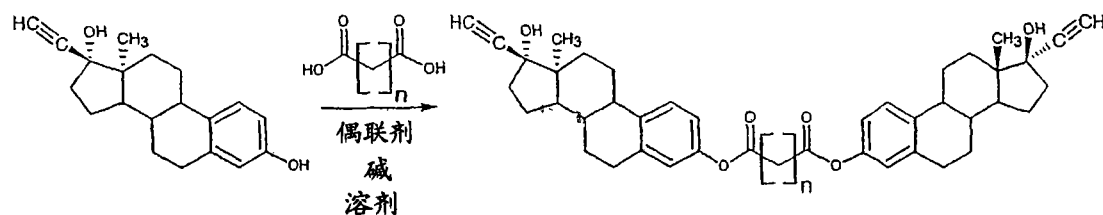
合成本发明乙炔雌二醇的二-甾族酯的一个方法是在碱的存在下、通过乙炔雌二醇或其衍生物与碳酸酯连接剂和偶联剂反应。得到的化合物是二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯。该反应描述在反应路线 1 中。



在一个优选实施方案中,二(4-硝基苯基)碳酸酯(b-NPC)充当碳酸酯连接剂和偶联剂,选择4-二甲基氨基吡啶(DMAP)作为碱,选择四氢呋喃(THF)作为溶剂。

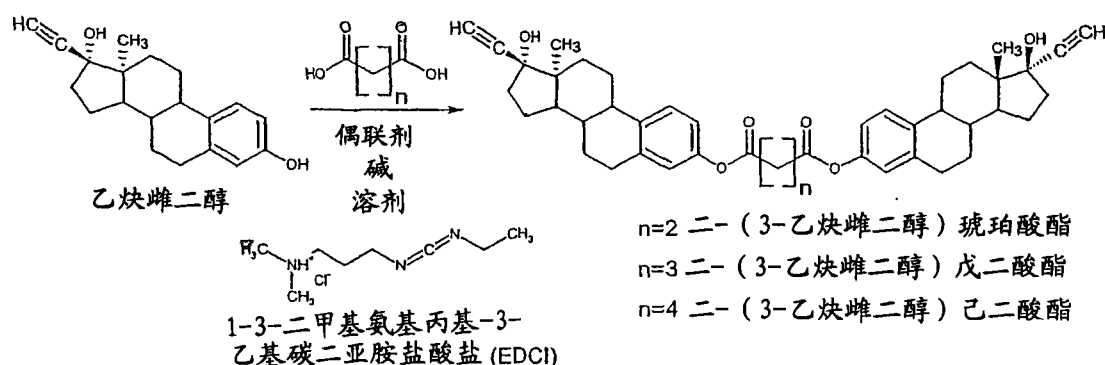
可以用于合成本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的另一个方法，包括乙炔雌二醇或其衍生物与脂族二酸反应，其中脂族二酸具有1至10个碳原子，即n是从1至10的整数，其可以是饱和或不饱和的、并且可以任选被一个或多个低级烷基、羟基或氨基取代。脂族二酸是连接剂，并且可以是例如，琥珀酸，酒石酸，苹果酸，戊二酸，

己二酸，富马酸，马来酸，谷氨酸或天冬氨酸。在一个实施方案中，可以在碱催化剂的存在下使偶联剂与二酸反应，如反应路线 2 所示。



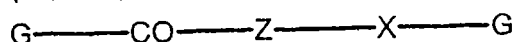
反应路线 2

反应路线 2A 显示了一个优选实施方案，其中偶联剂是 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐 (EDCI)，且碱催化剂是 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 和三乙胺。尽管本领域技术人员容易认识到，许多其它有机溶剂是合适的，但用于进行反应的溶剂优选氯仿。

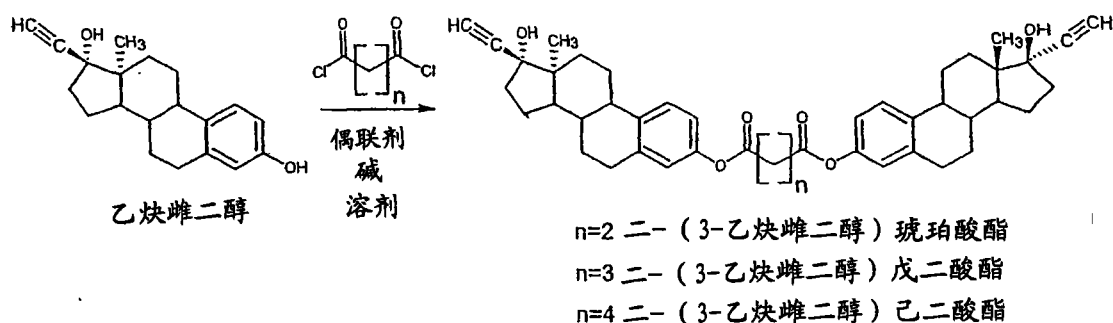


反应路线 2A

本发明的前体药物化合物也可以通过乙炔雌二醇或其衍生物直接与下式的连接剂反应来合成



其中 G 是卤素，且 Z 和 X 如先前注释所定义。优选的卤素是氯和溴。例如，连接剂可以是二-酰基氯，其在碱的存在下与乙炔雌二醇反应，如反应路线 3 中所描述。



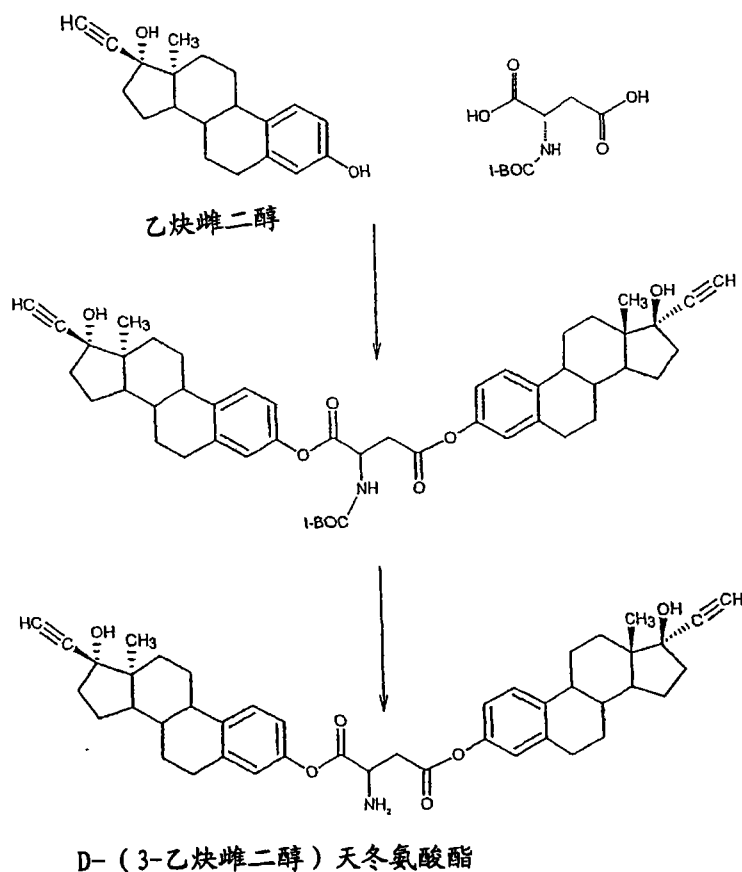
反应路线 3

n 是从 1 至 10 的整数。

使用反应路线 3，可以使用 DMAP 和三乙胺作为碱催化剂。

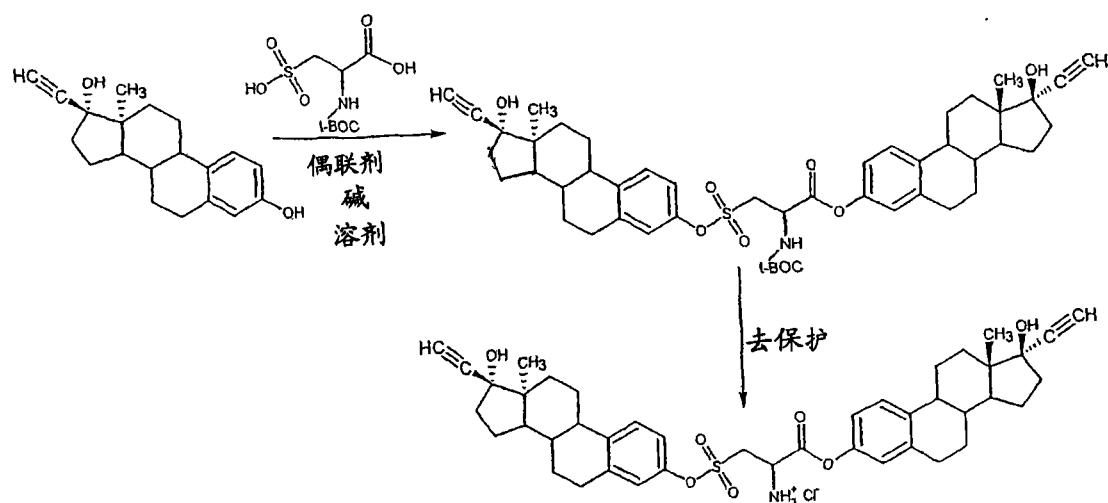
形成本发明的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的另一个方法是用二酸氨基酸例如天冬氨酸或谷氨酸作为连接剂。

反应路线 4 举例说明了这样的合成法的机理。



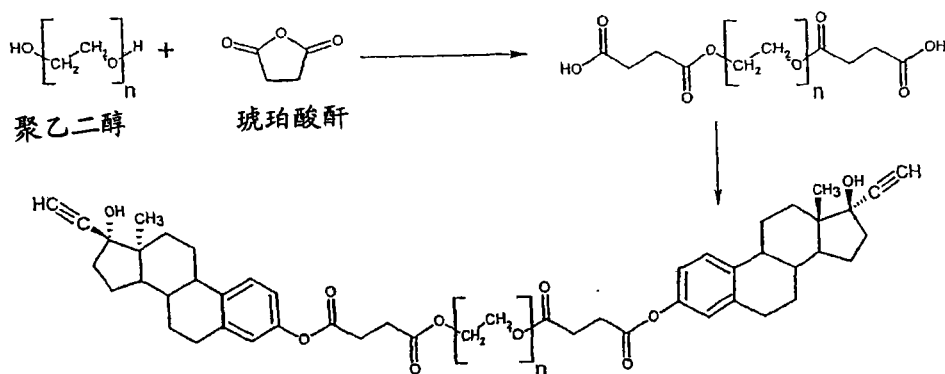
反应路线 4

乙炔雌二醇的二-甾族前体药物也可以利用叔丁氧羰基磺基丙氨酸充当连接剂来合成，如反应路线 5 所描述。



反应路线 5

或者，可以使聚乙二醇与琥珀酸酐反应，以制备可以在 3'C 位连接乙炔雌二醇部分的二酸连接剂，如反应路线 6 所描述。

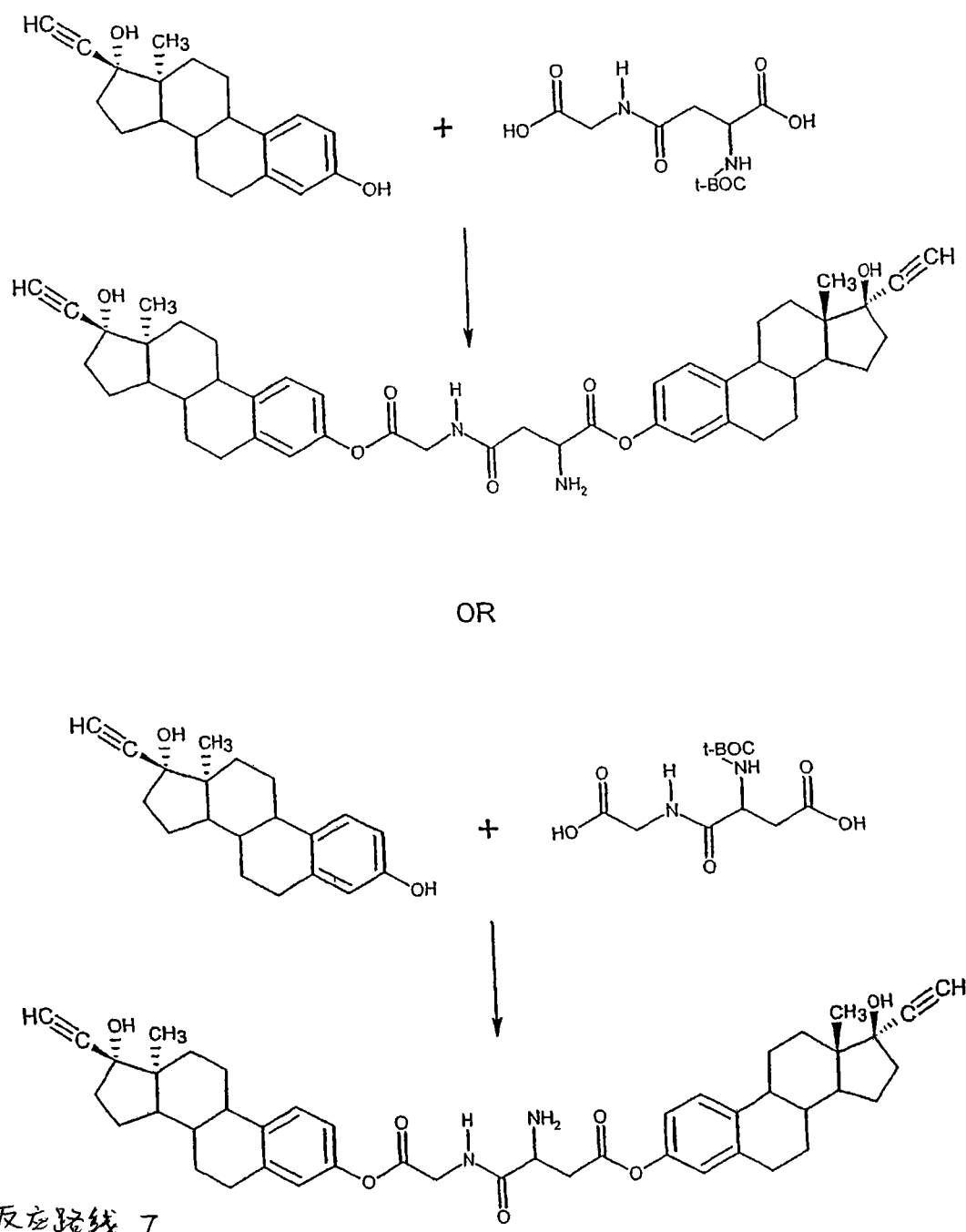


反应路线 6

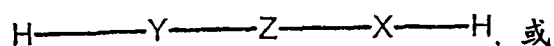
其中 n 是从 1 至 700 的整数。优选 n 是 4 至 200，且更优选 n 是 4 至 60。

而且，可以使乙炔雌二醇与充当连接剂的二肽或任何合适长度的肽反应。肽连接剂具有 2 至 15 个衍生自氨基酸的单元，例如丙氨酸，精氨酸，天冬酰胺，天冬氨酸，半胱氨酸，谷氨酰胺，谷氨酸，甘氨酸。

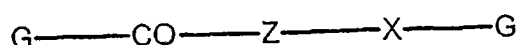
酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，脯氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，缬氨酸，和其组合。肽的端基独立地衍生自天冬氨酸或谷氨酸，以形成二价连接剂。2至15个氨基酸可以连接在一起，形成肽连接子，只要连接在端部的氨基酸是天冬氨酸、谷氨酸或其组合。优选，2至12个氨基酸连接在一起形成肽。更优选，2至5个氨基酸形成二价肽。例如，用正(叔丁氧羰基)进行胺官能团保护的二肽 Gly-Asp-Boc 可以充当连接基，如反应路线7所示。



优选,用于形成本发明的乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的连接剂是碳酸酯,



或



其中 G 是卤素。Z 可以是二价肽基团。

可以用于合成本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的偶联剂可以是例如 b-NPC、EDCI 和其混合物。可以使用替代的化合物,只要它们满足预定的目的。

在所描述的合成反应中,碱可以用作催化剂。合适的碱包括但不限于 DMAP、三乙胺或其混合物。

可以用于合成反应中的溶剂是例如四氢呋喃(THF)、氯仿、二氯甲烷等等。

为了提高乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的纯度,可以用一或多个洗涤步骤和 /或重结晶步骤处理前体药物。

可以使用洗涤步骤来冲洗乙炔雌二醇的二-甾族前体药物形成的沉淀。正如所指出的那样,可以使用一或多个洗涤步骤。水、氢氧化钠或任何合适替代物通常可以用于洗涤目的。

正如先前所指出的那样,通过对二-甾族前体药物进行一个或多个重结晶步骤,可以提高纯度。重结晶步骤可以通过各种方法、并使用合适的溶剂(例如但不限于乙酸乙酯、庚烷或 THF 或其混合物)来进行。

合成中的干燥步骤可以通过各种方法来进行,包括但不限于空气干燥、真空干燥、烘炉干燥、过滤等等。可以通过使用干燥剂(例如硫酸镁)来加强干燥,从而促使产物干燥。

已经使用各种分析方法对本发明的乙炔雌二醇化合物的二-甾族前体药物进行了表征。例如,高效液相色谱法(HPLC)用来确定合成产物的纯度。 ^1H 和 ^{13}C 核磁共振(NMR)、质谱和红外(IR)光谱用来确定其结构。而且,进一步通过确定熔点来对产物表征。

本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物可以用于提供避孕。给予有此需要的患者有效时间段的、治疗有效量的本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物。优选,与孕激素组合给予二-甾族前体药物。

本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物还可以用于提供激素治疗。这种治疗方法包括给予有此需要的患者有效时间段的、治疗有效量的本发明乙炔雌二醇的二-甾族前体药物的步骤。

本发明乙炔雌二醇的前体药物以“治疗有效量”给药。应该理解,这是指可以正面改变所治疗症状和 / 或病症的足够数量的化合物或剂量单元。治疗有效量可以被本领域普通技术人员很容易地确定,但当然取决于若干因素。例如,应该考虑所治疗的病症和病症的严重度,所治疗患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食和身体条件,治疗的持续时间,并行疗法的性质,所使用的具体活性组分,所使用的具体药学-可接受的赋形剂,给予时间,给予方法,排泄比例,药物

组合和任何其它有关的因素。一般地，以每天为基础所给予的本发明的乙炔雌二醇的前体药物量将具有相当于约 0.025 至约 100 mcg 乙炔雌二醇的药效。

本发明的前体药物优选口服或阴道给予。优选的剂型是片剂或阴道环。

具体实施方式

现在将通过参考下列实施例来说明本发明的具体实施方案。应该理解，公开这些实施例仅仅是为了说明本发明，无论如何不应该认为其限定本发明的范围。

实施例 1

二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯的合成

制备

将乙炔雌二醇 (20.0 克, 0.068 摩尔)、b-NPC (10.3 克, 0.034 摩尔)、4-DMAP (0.85 克, 0.007 摩尔) 和 THF (200 毫升) 加入到一个配备磁力搅拌器的 500ml 3 颈圆底烧瓶中。将反应混合物在室温下搅拌约 18 小时。将反应混合物倾倒在 500 mL 水中，形成黄色沉淀。伴随着搅拌，用 2M 盐酸 (25mL) 提取混合物。黄色沉淀转变为白色。

将得到的反应混合物过滤，并将沉淀用 500 mL 水彻底地洗涤，过滤。然后用 500 mL 的 1M 氢氧化钠彻底地洗涤沉淀，过滤。

然后用 500 mL 的水彻底地洗涤沉淀，过滤。将得到的二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯在 40℃ 真空烘箱中干燥过夜 (约 18 小时)。

重结晶方法

将二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯 (18.1 克) 和乙酸乙酯 (1L) 加入到一个配备冷凝器和磁力搅拌器的 3 颈圆底烧瓶中。将混合物加热至回流。

将热的混合物过滤。使滤液冷却，并慢慢地重结晶。紧接着，使二-(3-乙炔雌二醇)碳酸酯空气干燥。

通过 HPLC 分析化合物，测定其纯度为 98.5%。通过 ^{13}C 和 ^1H NMR 和 IR 光谱得到的结构分析显示，已经形成了 3'-C 至 3'-C 的碳酸酯前体药物。质谱显示了化合物的形成。测定熔点为 235℃。

实施例 2

二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯的合成

制备

将琥珀酸 (3.17 克; 0.027 摩尔) 放入一个配备磁力搅拌器的 500 毫升 3 颈圆底烧瓶中。加入氯仿 (300 mL)，并搅拌该混合物。加入 EDCI (1.2g, 0.094 摩尔) 和三乙胺 (12 毫升) 并搅拌约 15 分钟。然后加入乙炔雌二醇 (15 克; 0.051 摩尔)，而后加入 4-二甲基氨基吡啶 (0.93 克, 0.007 摩尔)。将得到的溶液在室温下搅拌约 18 小时，然后用氯仿 (500 mL) 稀释反应混合物。使用 2M 盐酸溶液 (2 x 400 mL)、然后用盐水 (400mL) 提取该溶液。最后使用饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 400 mL) 提取该溶液。将得到的二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯用硫酸镁干燥，过滤并浓缩。

重结晶方法

将二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯 (10 克) 和乙酸乙酯/庚烷 (50 : 50; 200 毫升) 的混合物放入到一个配备冷凝器和磁力搅拌器的 3 颈圆底烧瓶中。将混合物加热至回流，以使几乎所有的乙炔雌二醇酯溶解。然后将热的混合物过滤。使滤液冷却，并慢慢地重结晶 (约 18 小时)。紧接着，过滤二-(3-乙炔雌二醇)琥珀酸酯并使其空气干燥。而后在室温下、在真空烘箱中干燥约 18 小时。

通过 HPLC 分析化合物，测定其纯度为 97.8%。通过 ^{13}C 和 ^1H NMR

和 IR 光谱得到的结构分析显示,已经形成了 3'C 至 3'C 连接的前体药物。测定熔点为 198℃。

实施例 3

二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯的合成

制备

将戊二酸 (3.43 克; 0.027 摩尔)放入一个配备磁力搅拌器的 500 毫升 3 颈圆底烧瓶中。加入氯仿 (300 mL), 并搅拌该混合物。加入 EDCI (14.1g, 0.073 摩尔)和三乙胺 (12 毫升), 并搅拌约 15 分钟。然后加入乙炔雌二醇 (15 克; 0.051 摩尔), 而后加入 4-DMAP (1.5 克, 0.012 摩尔)。将溶液在室温下搅拌约 18 小时。将反应混合物用氯仿 (250mL) 稀释, 并用 1M 盐酸溶液 (2 x 500 mL)、然后盐水溶液 (400mL) 提取。最后用饱和碳酸氢钠溶液 (500 mL 然后 250 mL)) 提取该溶液。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯。

重结晶方法

将二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯 (10.6 克)和乙酸乙酯/庚烷 (50 : 50; 200 毫升)的混合物放入到一个配备冷凝器和磁力搅拌器的 3 颈圆底烧瓶中。将混合物加热至回流, 以使几乎所有的乙炔雌二醇酯溶解。将热的混合物过滤。使滤液冷却, 并慢慢地重结晶 (约 18 小时)。过滤二-(3-乙炔雌二醇)戊二酸酯, 并使其空气干燥。而后在室温下、在真空烘箱中干燥约 18 小时。

通过 HPLC 分析化合物, 测定其纯度为 96.0%。通过 ^{13}C 和 ^1H NMR 和 IR 光谱得到的结构分析显示, 已经形成了 3'C 至 3'C 的前体药物。测定熔点为 194℃。

实施例 4

二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯的合成

制备

将己二酸(3.8克; 0.026摩尔)放入到一个配备磁力搅拌器的500毫升3颈圆底烧瓶中。加入氯仿(300 mL), 并搅拌该混合物。加入EDCI(14.1g, 0.073摩尔)和三乙胺(12毫升), 并搅拌约15分钟。然后加入乙炔雌二醇(15克; 0.051摩尔), 而后加入4-二甲基氨基吡啶(1.5克, 0.012摩尔)。将得到的溶液在室温下搅拌约18小时。将反应混合物用氯仿(500 mL)稀释, 并用2M盐酸溶液(2 x 400 mL)、然后盐水(400mL)提取。最后用饱和碳酸氢钠溶液(2 x 400mL)提取该溶液。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯。

重结晶方法

将二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯(9克)和乙酸乙酯/庚烷(50:50; 150mL)的混合物放入到一个配备冷凝器和磁力搅拌器的3颈圆底烧瓶中。将混合物加热至回流, 以使几乎所有的乙炔雌二醇酯溶解。然后将热的混合物过滤。使滤液冷却, 并慢慢地重结晶(约18小时)。过滤二-(3-乙炔雌二醇)己二酸酯, 并使其空气干燥。而后在室温下、在真空烘箱中干燥约18小时。

通过HPLC分析化合物, 测定其纯度为90.9%。通过¹³C和¹H NMR和IR光谱得到的结构分析显示, 已经形成了3'C至3'C的前体药物。测定熔点为179℃。

实施例5

二-(3-乙炔雌二醇)富马酸酯的合成

制备

将乙炔雌二醇(25g; 0.085摩尔)放入一个配备磁力搅拌器的1升3颈圆底烧瓶中。加入二氯甲烷(375mL), 并在氮气氛围中、在室温下搅拌该混合物。加入三乙胺(15毫升)。将烧瓶放置在冰/水浴中, 并

冷却至 0℃。然后加入 4-DMAP (0.78 克, 0.006 摩尔)。在 0℃ 搅拌该溶液约 15 分钟。将富马酰氯 (7.14 g; 0.047 mol) 溶于二氯甲烷 (125 mL) 中。通过加入漏斗将富马酰氯溶液逐滴加入到乙炔雌二醇溶液中, 同时保持温度低于 5℃。完成加入后, 将该溶液慢慢地升温至室温, 然后在氮气氛围中、在室温下搅拌 (约 20 小时)。将得到的悬浮液用二氯甲烷 (1L) 稀释, 过滤收集所有的固体。然后用二氯甲烷 (500mL) 和 2M 盐酸溶液 (500 mL) 洗涤固体。分离有机相, 并用 2M 盐酸 (500 mL)、碳酸氢钠溶液 (2 x 500 mL) 和盐水 (500 mL) 提取。将得到的二-(3-乙炔雌二醇) 富马酸酯用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将固体溶于新鲜的二氯甲烷 (1000mL) 中。将脱色炭 (35 克) 加入到该混合物中, 然后将其加热至 40℃, 保持约 30 分钟。然后在硅藻土床上过滤固体, 并用二氯甲烷 (500 mL) 冲洗。然后浓缩黄色滤液。

重结晶方法

将二-(3-乙炔雌二醇) 富马酸酯 (14.6g) 和 THF/庚烷 (2:1; 300mL) 的混合物放入到一个配备冷凝器和磁力搅拌器的 3 颈圆底烧瓶中。将混合物加热至回流。然后将热的混合物过滤, 以除去不溶物。使滤液冷却, 并慢慢地重结晶 (约 18 小时)。过滤二-(3-乙炔雌二醇) 富马酸酯并使其空气干燥。而后在室温下、在真空烘箱中干燥约 18 小时。

通过 HPLC 分析化合物, 测定其纯度为 98.4%。通过 ^{13}C 和 ^1H NMR 和 IR 光谱得到的结构分析显示, 已经形成了 3'C 至 3'C 的前体药物。测定熔点为 260℃。

实施例 6

二-(3-乙炔雌二醇) 天冬氨酸酯 (Boc 保护) 的合成

制备步骤 1

将 N-(叔丁氧羰基) 天冬氨酸 (8.65 克; 0.037 摩尔) 放入到一个配备磁力搅拌器的 1 升 3-颈圆底烧瓶中。加入氯仿 (400 mL), 并搅拌该

混合物。加入 EDCI (24g, 0.125 摩尔) 和三乙胺 (16 毫升), 并搅拌约 15 分钟。然后加入乙炔雌二醇 (20 g; 0.067 mol), 而后加入 4-DMAP (2.0 g, 0.016mol)。将该溶液在氮气氛围下、在室温下搅拌约 20 小时。将反应混合物用氯仿 (500 mL) 稀释, 用 2M 盐酸溶液 (2 x 500 mL)、然后盐水 (500 mL)、最后饱和碳酸氢钠溶液 (2 x 500 mL) 洗涤。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到二-(3-乙炔雌二醇)天冬氨酸酯白色固体, 通过 HPLC 测定其纯度为 80.0%。将该粗品用 HPLC 纯化。

通过 HPLC 分析化合物, 测定其纯度为 94.0%。通过 ^{13}C 和 ^1H NMR 和 IR 光谱得到的结构分析显示, 已经形成了 3'C 至 3'C 的前体药物。测定熔点为 141°C。

制备步骤 2-去保护反应, 制备二-(3-乙炔雌二醇)天冬氨酸酯

将 boc 保护的天冬氨酸酯乙炔雌二醇酯 (26 克; 0.033 摩尔) 放入到一个配备磁力搅拌器的 500 毫升 3 颈圆底烧瓶中。加入 4M 盐酸 / 二噁烷 (130mL), 并在氮气氛围中、在室温下搅拌该混合物约 18 小时。减压除去过量盐酸和二噁烷。加入 DCM (300 mL)。将固体完全溶解, 并减压除去溶剂。

使残余物在乙酸乙酯中形成浆液, 过滤并在庚烷中洗涤, 干燥, 得到白色固体。

通过 HPLC 分析化合物, 测定其纯度为 97.0%。通过 ^{13}C 和 ^1H NMR 和 IR 光谱得到的结构分析显示, 已经形成了 3'C 至 3'C 的前体药物。测定熔点为 183-184°C。

尽管上面参考其具体实施方案来描述了本发明, 但很明显, 在没有背离本文公开的发明构思的条件下, 可以进行许多改变、改进和变

化。相应地，其意欲包括那些符合所附权利要求中的精神和落在权利要求的宽范围内的所有这类改变、改进和变化。本文中所引用的全部专利申请、专利，及其它出版物在此以其整体被引入作为参考。