

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99806801.2

[51] Int. Cl.

C07J 17/00 (2006.01)

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100357311C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/695 (2006.01)

[22] 申请日 1999.5.28 [21] 申请号 99806801.2

[30] 优先权

[32] 1998. 5. 29 [33] US [31] 09/086,560

[86] 国际申请 PCT/US1999/010480 1999. 5. 28

[87] 国际公布 WO1999/062928 英 1999. 12. 9

[85] 进入国家阶段日期 2000. 11. 29

[73] 专利权人 研究三角协会

地址 美国北卡罗来纳

[72] 发明人 C·E·库克 J·A·凯普勒

G·S·巴特雷 R·S·舍缇

[56] 参考文献

US4386085 1983. 5. 31

CN1034731A 1989. 8. 16

审查员 孙 燕

[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 刘明海

权利要求书 6 页 说明书 46 页 附图 3 页

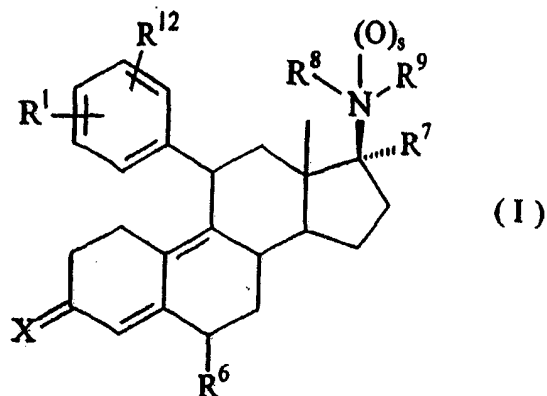
[54] 发明名称

具有激素促效剂或拮抗剂性质的 17 β - 氨基
与羟基氨基 - 11 β - 芳基甾族化合物及其衍
生物

[57] 摘要

本发明涉及一类新颖的甾族化合物，它们表现出有力的抗促孕活性。

1、结构 I 的激素或抗激素甾族化合物，



其中

R^1 是 $(R^2R^3N(O)_r)-$ ，其中的 r 是 0， R^2 和 R^3 各自独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基；或者

R^1 是 $Y-\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-(\text{O})_q-$ ，其中的 q 是 0， Y 是 $-(\text{CH}_2)_m-$ ，其中的 m 是 0 至 5 的整数，

R^{12} 是 H；

X 是 O，

R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基或卤素；

R^7 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

s 是 0；

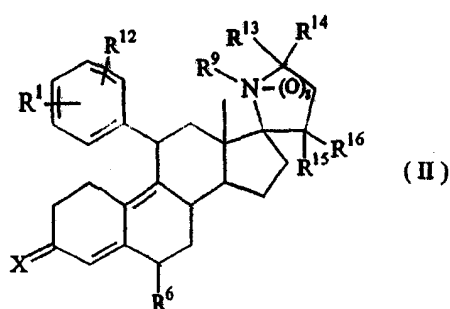
R^8 和 R^9 各自独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基、 $R^{10}CO$ 或 OR^{11} ，任意的它们是未取代的或被卤素和/或 C_{1-4} 烷基取代的，

其中的 R^{10} 是 H、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-12} 芳基，

其中的 R^{11} 是 H 或 C_{1-6} 烷基，

或其药学上可接受的盐。

2、结构 II 的激素或抗激素甾族化合物，



其中

R^1 是 $(R^2R^3N(O)_r)-$, 其中的 r 是 0, R^2 和 R^3 各自独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基; 或者

R^1 是 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} \text{(O)}_q \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Y} \quad \text{N} \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$, 其中的 q 是 0, Y 是 $-(CH_2)_m-$, 其中的 m 是 0 至 5 的整数,

R^{12} 是 H;

X 是 O,

R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基或卤素;

s 是 0;

R^9 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基、 $R^{10}CO$ 或 OR^{11} , 任意的它们是未取代的或被卤素和/或 C_{1-4} 烷基取代的,

其中的 R^{10} 是 H、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基或 C_{6-12} 芳基,

其中的 R^{11} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是 H 或 C_{1-18} 烷基; 或者 $R^{13}R^{14}$ 是 O;

R^{15} 和 R^{16} 各自是 H,

或其药理学上可接受的盐。

3、权利要求 1 的具有结构 I 的甾族化合物, 其中

$R^1\text{-Ph}$ 是 4-氨基苯基、4-(N-甲氨基)苯基、4-(N,N-二甲氨基)苯基、4-(N-哌啶子基)苯基或 4-(N-吡咯烷基)苯基;

X 是 O;

R^6 是 H、 CH_3 、F 或 Cl;

R^7 是 H、甲基、乙炔基、1-丙炔基、3-丙炔基、3-羟基丙基、或 $COOCH_3$;

R^8 是 H、 CH_3 或 $CH_2C_6H_5$;

R^9 是 H、OH、 OCH_3 、CHO、 CH_3CO 、 C_6H_5CO 或 $C_6H_5CH_2CO$ 。

4、权利要求 2 的甾族化合物, 其中

R^1-Ph 是 4-氨基苯基、4-(N-甲氨基)苯基、4-(N,N-二甲氨基)苯基、4-(N-哌啶子基)苯基或 4-(N-吡咯烷基)苯基;

X 是 O;

R^6 是 H、 CH_3 、F 或 Cl;

R^9 是 H、OH、CHO、 CH_3CO 、 C_6H_5CO 或 $C_6H_5CH_2CO$;

R^{13} 和 R^{14} 是 O、(H, H)、(H, CH_3)或(CH_3 , CH_3);

R^{15} 和 R^{16} 是(H, H)。

5、权利要求 1 的甾族化合物, 选自下组:

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-羟基氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-羟基-N-甲氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -氨基-11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-乙酰氨基)-11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 β -(N-羟基氨基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-甲酰氧基-1-丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮。

6、权利要求 2 的甾族化合物，选自下组：

11β-(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-1'-羟基-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17β,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-1'-羟基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

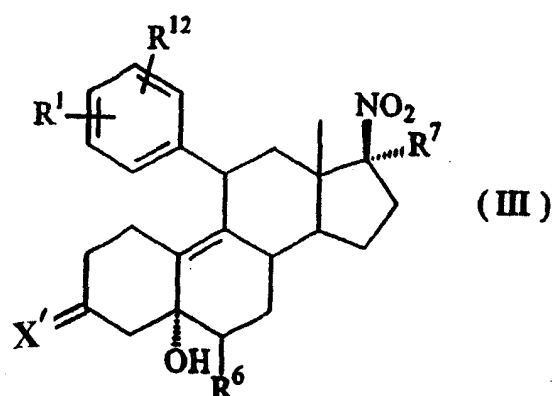
11 β -(4-(N-吡啶子基)苯基)-5'-酮基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮。

7、权利要求 1 化合物用于制备在治疗学上处理孕酮活性的药物的用途。

8、权利要求7的用途，其中所述药物是用于激素替代疗法。

9、制备权利要求 1 化合物的方法，包括：

i)通过硝基的还原处理结构(III)化合物, 然后是 X'的水解和羟基的消去,



X' 是 $-OCH_2-Y-CH_2O-$ ，其中的 Y 是 $-(CH_2)_m-$ ，其中的 m 是 0 至 3 的整数，或者 Y 是 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$ ，其中的 n 是 0 至 2 的整数， p 是 0 至 2 的整数， Z 是可选被取代的杂原子，或者 Z 是被一个或两个 C1-6 烷基取代的碳原子；

R^6 是 H、C₁₋₆ 烷基或卤素；

R^7 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基。

10、权利要求 2 化合物用于制备在治疗学上处理孕酮活性的药物的用途。

11、下列的化合物：

17 β -氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮，

17 β -羟基氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮，

17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -[3-(甲酰氧基)丙基]-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮；或

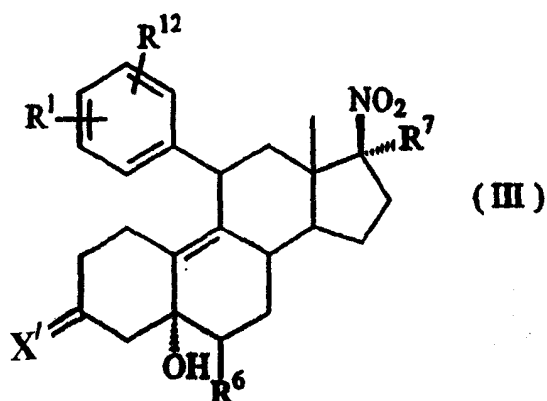
17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮。

12、权利要求 11 的化合物用于制备在治疗学上处理孕酮活性的药物的用途。

13、权利要求 12 的用途，其中所述药物是用于激素替代疗法。

14、制备权利要求 11 的化合物的方法，包括：

i)通过硝基的还原处理结构(III)化合物，然后是 X' 的水解和羟基的消去，



其中

R^1 是 4-(N-哌啶子基)-;

R^{12} 是 H;

X' 是 $-OCH_2-Y-CH_2O-$, 其中的 Y 是 $-(CH_2)_m-$, 其中的 m 是 0 至 3 的整数, 或者 Y 是 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, 其中的 n 是 0 至 2 的整数, p 是 0 至 2 的整数, Z 是可选被取代的杂原子, 或者 Z 是被一个或两个 C1-6 烷基取代的碳原子;

R^6 是 H;

R^7 是羟基丙基或甲酰氧基丙基。

具有激素促效剂或拮抗剂性质的
17 β -氨基与羟基氨基-11 β -芳基甾族化合物及其衍生物

发明背景

发明领域

本发明涉及一类新颖的 17 β -氨基与羟基氨基甾族化合物，它们据信与孕酮受体结合，表现出有力的抗促孕活性，还涉及可用于制备它们的甾族中间体和甾族中间体的制备方法。该化合物可用于子宫肌瘤、子宫内膜异位和某些肿瘤的治疗，用于促进子宫颈在分娩前成熟，用于激素替代疗法和用于控制生育力和生殖。

背景讨论

孕酮在生殖健康和生殖活动中扮演主要角色。它对例如子宫、乳房、子宫颈和下丘脑-垂体单元的作用已得到充分肯定。它还具有生殖以外的活性，不过研究尚不充分，例如对脑、免疫系统、血管内皮系统和对脂质代谢的作用。从作用的广泛性可以明显看出，模拟孕酮某些作用的化合物（促效剂）、拮抗这些作用的化合物（拮抗剂）或表现混合作用的化合物（部分促效剂或混合型促效剂/拮抗剂）可用于治疗多种疾病状态和状况。

甾族激素发挥它们的作用，部分是通过与细胞内受体的结合。与适当受体结合、是雌激素和雄激素的拮抗剂或部分促效剂的化合物很早就是已知的，但是直到 1982 年前后，才宣布发现了与孕酮受体结合、拮抗孕酮作用的化合物。从此以后，科学文献和专利文献中报道了大量这样的化合物，研究了它们对动物和人的体外作用。尽管有些化合物、如雌激素和某些酶抑制剂能够防止内源性孕酮的生理作用，在本文的讨论中“抗孕酮剂”被定义为与孕酮受体结合的化合物。

现在可以获得有关抗孕酮剂对大量医学状况有效的信息。该信息

已经总结在一份来自 Institute of Medicine 的报道中(Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, 《米非司酮(RU 486)和其他抗孕酮剂的临床应用》 Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993)。有鉴于孕酮在生殖中所扮演的关键角色, 抗孕酮剂能在生育力控制中扮演角色是不足为奇的, 包括避孕(长期和紧急或性交后)、诱发月经和药物终止妊娠, 不过还有很多其他潜在的用途, 并已得到小规模临床或临床前期研究的支持。其中有:

1、生产和分娩——抗孕酮剂可以用于引产前的子宫颈成熟, 例如自然分娩或者因胎儿死亡而必须引产。它们也可以用于在如期或过期妊娠中帮助引产。

2、子宫平滑肌瘤(子宫肌瘤)的治疗——这些非恶性肿瘤可以影响到多达 20% 的 30 岁以上妇女, 是育龄期妇女外科最常见的疾病之一。子宫切除是顽固症状的常见治疗手段, 当然会导致不育。

3、子宫内膜异位的治疗——这种常见的(发病率 5 至 15%, 在不育妇女中更高)并且常常是痛苦的状况现在用诸如达那唑或促性腺激素释放激素类似物等的药物进行治疗, 药物具有明显的副作用, 或者必须接受手术治疗。

4、激素替代疗法, 可以用来阻断或缩减孕酮的活性。

5、癌症, 特别是乳腺癌——孕酮受体在很多乳腺癌中的存在提示了抗孕酮剂在治疗转移癌中或在预防癌症复发或初期发展中的用途。

6、其他肿瘤, 例如脑膜瘤——这些脑膜肿瘤尽管不是恶性的, 也会导致患者死亡, 缺少非手术治疗手段。

7、男性避孕——抗孕酮剂能够干扰精子活力, 尽管这种作用是否是抗促孕作用尚无定论, 不过这可能涉及该化合物的抗糖皮质激素活性。

8、抗雌激素作用——至少有些抗孕酮剂在某些试验中对抗雌激素的作用, 但是其作用机理显然并不涉及典型的激素受体。这为它

们的医学用途提供了多种可能。

9、抗糖皮质激素作用——这是抗孕酮剂的常见副作用，在某些情况下可能是有用的，例如库兴氏综合征的治疗，并且可能在例如免疫病症中扮演角色。在其他情况下，需要减少该副作用。

大量文献记载了孕酮促效剂的作用和用途。另外，最近显示，某些结构上与已知抗孕酮剂有关的化合物在某些生物学系统中具有强促效活性（例如对接受雌激素的未成熟兔子宫的典型孕酮作用，参见 C. E. Cook 等《生命科学》52, 155-162 (1993)）。该化合物在来源于人细胞的受体系统中是部分促效剂，在其中它们与不同于孕酮和抗孕酮剂部位的部位结合(Wagner 等《美国国家科学院院报》93, 8739-8744 (1996))。因此，总类抗孕酮剂可能具有临床表现各异的小类。

一般地，抗促孕活性与甾族环上存在的 11β -芳基取代基、以及 $\Delta^{4,9}$ -3-酮或 Δ^4 -3-酮部分有关。不过已经显示，甾族化合物 D-环上的取代基可能对这些化合物的生物学表现具有显著影响（见上）。最早的抗孕酮剂被 17β -羟基和各种 17α -取代基所取代（例如参见 Teutsch, Jean G.; Costerousse, Germain; Philibert, Daniel, and Deraedt, Roger. 新颖的甾族化合物 U. S. 4386085, 1983; Philibert, Daniel; Teutsch, Jean G.; Costerousse, Germain, and Deraedt, Roger. 3-酮基-19-去甲- Δ -4,9-甾族化合物 U. S. 4477445, 1983; Teutsch, Jean G.; Pantin, Germain; Costerousse, Saint-Maurice; Daniel Philibert; La Varenne Saint Hilaire; Roger Deraedt. (发明人) 甾族衍生物, Roussel Uclaf. (受让人) U. S. 4447424, 1984; Cook, C. Edgar; Tallent, C. Ray; Reel, Jerry R., and Wani, Mansukh C. 17α -(取代的甲基)- 17β -羟基/酯化的羟基甾族化合物和含有它们的药物组合物。U. S. 4774236 (1988) and 4861763 (1989)）。后来公开了 17β -乙酰基、 17α -酰氧基也能产生抗促孕作用(Cook, C. Edgar; Lee, Y.-W.; Reel, Jerry R.; Wani, Mansukh C.; Rector, Douglas. 11β -取代的孕酮类似物 U. S. 4954490 (1990) and 4073548 (1991)），以及已经对这些发现进行了各

种变动。不过，在 17 β -酰基系列化合物的 17 α -位引入 16 α -乙基或氮取代基产生促效或部分促效活性（C. E. Cook 等《生命科学》52, 155-162 (1993)）。这种甾族化合物 D-环上的改变导致产生对生物学活性的多种影响。因此，仍然需要表现高度特异性的抗孕酮化合物。

可以看出，目前抗孕酮剂的 17 β -位的特征在于被碳原子或氧原子取代。没有关于在 11 β -芳基甾族化合物的 17 β -位被氮取代对它们的激素活性或抗激素活性的影响的报道，例如胺、胺的酰胺和羟胺。直到本发明以前，不存在它们的合成方法。在一般的化学文献或专利中，极少有关于 17 β -氨基与羟基氨基甾族化合物的报道，也没有关于 11 β -取代的报道。实际上，关于 17 β -取代这种类型的少数报道之一（P. Kaspar and H. Witzel《甾族化合物生物化学杂志》23: 259 (1985)）显示，在雌激素领域中这种类型的取代导致化合物的功效比相应的 17 β -羟基化合物下降一个或多个数量级（雌激素的受体结合试验或标准体内试验测量结果）。本发明的一个新特性是发现 11 β -芳基甾族化合物中的 17 β -氮取代导致化合物与孕酮受体很好地结合，具有惊人的有力的抗促孕活性，或者具有有力的抗促孕活性，同时伴有一定的促孕活性。本发明的另一个新特性是发现 11 β -芳基甾族化合物中的 17 β -氮取代导致化合物具有不寻常的抗雌激素活性。

另外，本发明提供了一组新颖的 17,17-螺环四氢吡咯甾族化合物。尽管 17,17-螺环四氢吡咯甾族化合物是鲜为人知的（参见 Keana, John F. W.; Tamura, Toshinari; McMillen, Debra A., and Jost, Patricia C. Synthesis and characterization of a novel cholesterol nitroxide spin label. Application to the molecular organization of human high-density lipoprotein.《美国化学会会志》1981; 103(16): 4904-4912），它们已经用于形成自旋标记，而并非根据它们的生物学性质。没有关于 11 β -芳基取代的化合物的报道。再之，本发明的新特性是发现这些化合物惊人地与孕酮受体很好地结合，表现抗促孕活性。

因此,本发明的目的是提供新颖的、有力的孕酮拮抗剂(抗孕酮剂)和混合型或部分孕酮促效剂,提供它们在包括人在内的哺乳动物中的医学使用方法,还提供它们的合成方法。

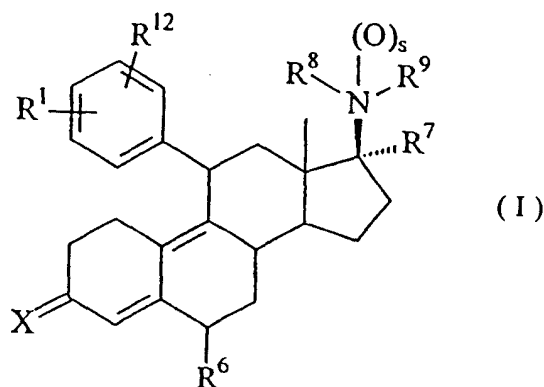
除了1998年5月1日提出的抗孕酮剂的临床预示以外,在美国或很多其他国家都没有抗孕酮药物上市。在世界各地,只有一种抗孕酮药物是经过批准的和可得到用于临床的,该药物是米非司酮,主要用于终止妊娠。导致这种情形的因素有很多,不过肯定存在对新的可用于上述状况的抗促孕药物的需要。

因此,本发明的目的是提供新颖的、有力的孕酮拮抗剂(抗孕酮剂)和混合型或部分孕酮促效剂,还提供它们在包括人在内的哺乳动物中的医学使用方法。

发明概述

本发明提供一类新颖的17 β -氨基与羟基氨基甾族化合物,其特征在于11 β -取代,特别是11 β -芳基取代。

本发明的一个实施方式是结构I的激素或抗激素甾族化合物,



其中

R^1 是 $(R^2R^3N(O)_r)-$, 其中的 r 是 0 或 1, R^2 和 R^3 各自独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 任意的它们都可以是可选被取代的; 或者

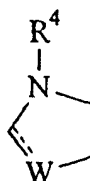
R^1 是 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} (\text{O})_q \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Y} \quad \text{N} \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}$, 其中的 q 是 0 或 1, Y 是 $-(CH_2)_m-$, 其中的 m 是 0 至 5 的整数, 或者 Y 是 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, 其中的 n 是 0 至 2

的整数, p 是 0 至 2 的整数, Z 是杂原子 (可选被取代), 其中的 CH_2 基团可以是可选被取代的; 或者

R^1 是 N-咪唑基、N-吡咯基、H、卤代、 HO- 、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O-}$ 、 C_{1-6} 烷基- O- 、 C_{1-6} 烷基- S- 、 C_{1-6} 烷基- S(O)- 、 C_{1-6} 烷基- $\text{S(O}_2\text{)-}$ 、 C_{1-6} 烷基- CO- 、 C_{1-6} 烷基- CH(OH)- 、 NC- 、 HCC- 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CC-}$ 、2'-呋喃基、3'-呋喃基、2'-噻吩基、3'-噻吩基、2'-吡啶基、3'-吡啶基、4'-吡啶基、2'-噻唑基、2'-N-甲基咪唑基、5'-嘧啶基、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$ 、 $\text{H}_2\text{C=CH-}$ 、 C_{1-6} 烷基或 $\text{MeC(=CH}_2\text{)-}$;

R^{12} 是 H 或卤代; 或者

R^1 和 R^{12} 联合形成一个环



其中的 W 是 CH_2 、 CH 、 NH 、 N 、 O 或 S , R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

X 是 O 或 NOR^5 , 其中的 R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-12} 芳基或杂芳基, 任意的它们都可以是可选被取代的; 或者

X 是 (H, H) 、 (H, OH) 、 $(\text{H}, \text{OSi}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_3)$ 或 $(\text{H}, \text{OCOR}^5)$, 其中的 R^5 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基, 任意的它们都可以是可选被取代的; 或者

X 是 $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{O—} \\ \diagup \\ \text{Y} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{O—} \end{array}$, 其中的 Y 是 $-(\text{CH}_2)_m-$, 其中的 m 是 0 至 3 的整数, 或者 Y 是 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_p-$, 其中的 n 是 0 至 2 的整数, p 是 0 至 2 的整数, Z 是杂原子 (可选被取代), 或者 Z 是被一个或两个 C_{1-6} 烷基取代的碳原子;

R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基或卤素;

R^7 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂

芳炔基,任意的它们都可以是可选被取代的, R^7 还是 CN 、 $COOR^{10}$ 或 $CONHR^{10}$, 其中的 R^{10} 是 H 、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基,任意的它们都可以是可选被取代的;

s 是 0 或 1;

R^8 和 R^9 各自独立地是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基、 $R^{10}CO$ 、 OR^{11} ,任意的它们都可以是可选被取代的,

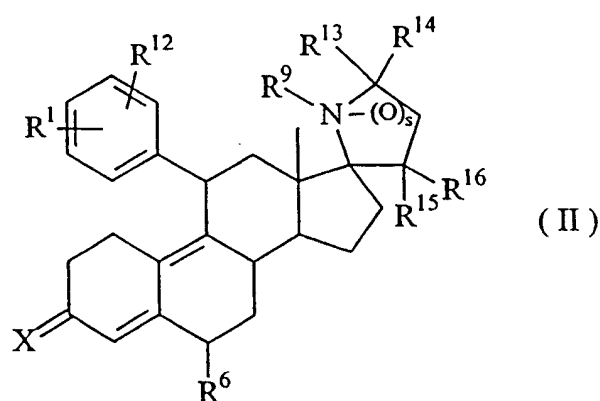
其中的 R^{10} 是 H 、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基,任意的它们都可以是可选被取代的,

其中的 R^{11} 是 H 、 C_{1-6} 烷基、 $Si(C_{1-6} \text{ 烷基})_3$ 、2'-四氢吡喃基或 $R^{10}CO$, 其中的 R^{10} 是如上定义的,

其中当 s 是 0 时, R^8 也可以是 O^- , R^9 是 $=CH_2$ 或 $=C(H, C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $=C(H, \text{ 芳基})$ 或 $=C(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 连接到 17-位上的氮带正电;

及其药学上可接受的盐。

本发明的另一个实施方式是结构 II 的激素或抗激素甾族化合物,



其中

R^1 是 $(R^2R^3N(O)_r)-$, 其中的 r 是 0 或 1, R^2 和 R^3 各自独立地是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,任意的它们都可以是可选被取代的;或者

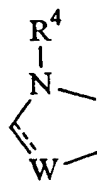
R^1 是 $Y-\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^{(O)q} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \end{array}-$, 其中的 q 是 0 或 1, Y 是 $-(CH_2)_m-$, 其中的 m

是 0 至 5 的整数, 或者 Y 是 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, 其中的 n 是 0 至 2 的整数, p 是 0 至 2 的整数, Z 是杂原子 (可选被取代), 其中的 CH_2 基团可以是可选被取代的; 或者

R^1 是 N-咪唑基、N-吡咯基、卤代、HO-、 CF_3SO_2O- 、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、 C_{1-6} 烷基-S(O)-、 C_{1-6} 烷基-S(O₂)-、 C_{1-6} 烷基-CO-、 C_{1-6} 烷基-CH(OH)-、NC-、HCC-、 C_6H_5CC- 、2'-呋喃基、3'-呋喃基、2'-噻吩基、3'-噻吩基、2'-吡啶基、3'-吡啶基、4'-吡啶基、2'-噻唑基、2'-N-甲基咪唑基、5'-噻唑基、 C_6H_5- 、 $H_2C=CH-$ 、 C_{1-6} 烷基或 $MeC(=CH_2)-$;

R^{12} 是 H 或卤代; 或者

R^1 和 R^{12} 联合形成一个环



其中的 W 是 CH_2 、CH、NH、N、O 或 S, R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

X 是 O 或 NOR^5 , 其中的 R^5 是 H 或 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-12} 芳基或杂芳基, 任意的它们都可以是可选被取代的; 或者

X 是 (H, H)、(H, OH)、(H, $OSi(C_{1-6} \text{ 烷基})_3$) 或 (H, $OCOR^5$), 其中的 R^5 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基, 任意的它们都可以是可选被取代的; 或者

X 是 $\begin{array}{c} CH_2O- \\ Y \\ CH_2O- \end{array}$, 其中的 Y 是 $-(CH_2)_m-$, 其中的 m 是 0 至 3 的整数, 或者 Y 是 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$, 其中的 n 是 0 至 2 的整数, p 是 0 至 2 的整数, Z 是杂原子 (可选被取代), 或者 Z 是被一个或两个 C_{1-6} 烷基取代的碳原子;

R^6 是 H、 C_{1-6} 烷基或卤素;

s 是 0 或 1;

R^9 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基、 $R^{10}CO$ 、 OR^{11} ，任意的它们都可以是可选被取代的，

其中的 R^{10} 是 H、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基，任意的它们都可以是可选被取代的，

其中的 R^{11} 是 H、 C_{1-6} 烷基、 $Si(C_{1-6} \text{ 烷基})_3$ 、2'-四氢吡喃基或 $R^{10}CO$ ，其中的 R^{10} 是如上定义的；

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地是 H、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基，任意的它们都可以是可选被取代的；或者 $R^{13}R^{14}$ 是 O；

R^{15} 和 R^{16} 各自是 H，或者联合形成一个可选被取代的 $=CH_2$ 基团，

及其药学上可接受的盐。

附图的简要说明

参考下列详细说明，并与附图联系考虑，将易于完整地理解本发明及其优点，其中：

图 1 描绘了制备根据本发明的胺与羟胺化合物的反应流程；

图 2 描绘了制备根据本发明的环胺化合物的反应流程；

图 3 描绘了制备根据本发明的环羟胺化合物的反应流程。

优选实施方式的详细说明

上述式 I 和 II 化合物具体包括在 A 环 3-位上被两个氢原子取代的化合物。这些化合物据信体内氧化为对应的羧基化合物。

在本发明的范围内，术语杂原子指氧、氮、硫、硅或硼。卤素指氟、氯、溴或碘，卤代指氟代、氯代、溴代或碘代。芳烷基、芳烯基或芳炔基指携带芳基取代基的 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_4 烯基或 C_2-C_4 炔基。低级烷基指 C_1-C_6 烷基。杂芳基指 5 至 12 个非氢原子的单元，

由一个或多个可以是稠合或连接在一起的环状结构组成,含有1至5个杂原子,具有芳族电子特征是一般为本领域技术人员所接受的。

杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基指携带杂芳基取代基的 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基或 C_2 - C_4 炔基。

“可选被取代”指未取代,或者被一个或多个杂原子和/或卤素和/或1至4碳原子烷基和/或2至4碳原子的烯基和/或炔基和/或3至7碳原子的环烷基和/或6至12碳原子的芳基和/或杂芳基取代,其中的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基或杂芳基可以进一步被一个或多个杂原子和/或卤素取代。取代可以直接发生在环胺分子的 CH_2 基团上。在它们的化合价允许的情况下,杂原子可以在碳链内被取代或者通过单键或双键连接到碳链上。例如, $-CH_2CH_2C(=O)H$ 、 $-CH_2(C=O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_3CH_2CH_2O-$ 、 $CH_2CH_2C(=O)NH_2$ 、 $CH_3CH_2C(=O)NH-$ 、 $-CH_2CH_2COOCH_3$ 、 CH_3CH_2COO- 和 CF_3CC- 都在该定义范围内。

在化合价和立体化学允许的情况下,烷基、烯基、炔基和环烷基可以另外含有双键或叁键和/或支链。

结构 I 和 II 中出现的 C_6 上的基团 R^6 可以是 α 位或 β 位。在优选的实施方式中,基团 R^6 位于 α -位。

在另一种实施方式中, C_{11} β -芳基可以用吡啶基代替,该吡啶基被如前所述的 R^1 和 R^{12} 取代。

在优选的实施方式中,具有结构 I 的甾族化合物是如下被取代的: 其中

R^1 -Ph 是 4-氨基苯基、4-(N-甲氨基)苯基、4-(N,N-二甲氨基)苯基、4-(N-哌啶子基)苯基、4-(N-吡咯烷基)苯基、4-(N-吗啉代)苯基、1-甲基吡啶-5-基或 1-甲基-2,3-二氢吡啶-5-基,或者 R^1 -Ph 是 4-(N,N-二甲基)苯基、4-(N-哌啶子基)苯基、4-(N-吡咯烷基)苯基、4-(N-吗啉代)苯基的 N-氧化物;

X 是 O、NOH 或 $NOCH_3$;

R^6 是 H、 CH_3 、F 或 Cl;

R^7 是 H、甲基、乙炔基、1-丙炔基、3-丙炔基、3-羟基丙基、3-羟基-1-丙烯基(E-或 Z-)、3,3,3-三氟丙炔-1-基、3-羟基丙炔-1-基、 $(CH_2)_2COOCH_3$ 、 $(CH_2)_2COOC_2H_5$ 、 $(CH_2)_2COCH_3$ 、 $CC-C_6H_5$ 、 $CH_2C_6H_5$ 、CN 或 $COOCH_3$;

R^8 是 H、 CH_3 或 $CH_2C_6H_5$;

R^9 是 H、OH、 OCH_3 、CHO、 CH_3CO 、 C_6H_5CO 或 $C_6H_5CH_2CO$ 。

在优选的实施方式中, 结构 II 化合物是如下被取代的: 其中

R^1-Ph 是 4-氨基苯基、4-(N-甲氨基)苯基、4-(N,N-二甲氨基)苯基、4-(N-哌啶子基)苯基、4-(N-吡咯烷基)苯基、4-(N-吗啉代)苯基、1-甲基吡啶-5-基或 1-甲基-2,3-二氢吡啶-5-基;

X 是 O、NOH 或 $NOCH_3$;

R^6 是 H、 CH_3 、F 或 Cl;

R^9 是 H、OH、CHO、 CH_3CO 、 C_6H_5CO 或 $C_6H_5CH_2CO$;

R^{13} 和 R^{14} 是 O、(H, H)、(H, CH_3)或(CH_3 , CH_3);

R^{15} 和 R^{16} 是(H, H)或者联合形成($=CH_2$)。

在优选的实施方式中, 结构 II 化合物 C_{17} 上的螺环氨基是这样的, 使胺氮位于化合物的 β -端面, 与 C_{11} 芳基一致。

结构 I 化合物也可以携带氮羰基官能团, 当 s 是 0 时, R^8 是 O^- , R^9 是烯烃。在这种情况下, 17 位氮带正电。

化合物的具体、非限制性实例包括:

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-羟基氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 β -(N-羟基氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-羟基-N-甲氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 β -(N-羟基-N-甲氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -氨基-11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二

烯-3-酮;

17 β -氨基-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-乙酰氨基)-11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-乙酰氨基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮及其 N-氧化物;

17 β -(N-甲酰氨基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮及其 N-氧化物;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-羟基氨基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 β -(N-羟基氨基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-羟基-N-甲氨基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-17 β -(N-羟基-N-甲氨基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -氨基-11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-乙酰氨基)-11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-乙酰氨基)-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-羟基丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;

17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-甲酰氧基-1-丙基)雌-4,9-二烯-3-酮;.

17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-甲酰氧基-1-丙基)-11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)雌-4,9-二烯-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-1'-羟基-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-1'-羟基-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-1'-羟基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-1'-羟基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-5'-酮基(OXO)-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

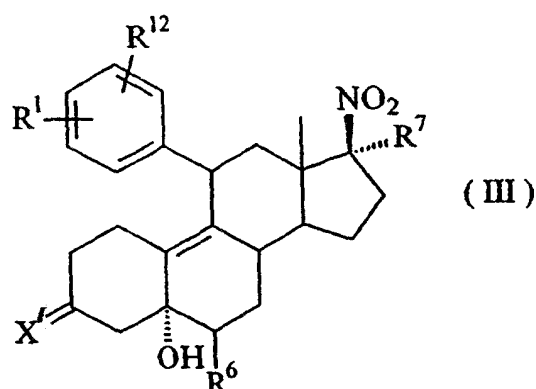
11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-5'-酮基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮;

11 β -(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-1'-甲酰基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮; 和

11 β -(4-(N-哌啶子基)苯基)-1'-甲酰基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮。

本发明这些携带氨基的化合物也可以包括与该胺所生成的盐。适合的药学上可接受的盐对本领域普通技术人员来说是已知的，包括羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐和卤化物。

本发明的氨基与羟基氨基化合物可以从结构 III 的中间体羟基硝基化合物制备，



其中

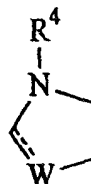
R^1 是 $(R^2R^3N(O)_r)-$ ，其中的 r 是 0 或 1， R^2 和 R^3 各自独立地是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，任意的它们都可以是可选被取代的；或者

R^1 是 $Y-\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{---} \text{N} \text{---} \\ \text{CH}_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{(O)}_q \\ \text{---} \end{array}$ ，其中的 q 是 0 或 1， Y 是 $-(CH_2)_m-$ ，其中的 m 是 0 至 5 的整数，或者 Y 是 $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$ ，其中的 n 是 0 至 2 的整数， p 是 0 至 2 的整数， Z 是杂原子（可选被取代），其中的任意 CH_2 基团可以是可选被取代的；或者

R^1 是 N-咪唑基、N-吡咯基、H、卤代、HO-、 CF_3SO_2O- 、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、 C_{1-6} 烷基-S(O)-、 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-、 C_{1-6} 烷基-CO-、 C_{1-6} 烷基-CH(OH)-、NC-、HCC-、 C_6H_5CC- 、2'-呋喃基、3'-呋喃基、2'-噻吩基、3'-噻吩基、2'-吡啶基、3'-吡啶基、4'-吡啶基、2'-噻唑基、2'-N-甲基咪唑基、5'-噻唑基、 C_6H_5- 、 $H_2C=CH-$ 、 C_{1-6} 烷基或 $MeC(=CH_2)-$ ；

R^{12} 是 H 或卤代；或者

R^1 和 R^{12} 联合形成一个环



其中的 W 是 CH_2 、 CH 、 NH 、 N 、 O 或 S ， R^4 是 H 或 C_{1-6} 烷基；

X' 是 $\text{Y} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{O}- \\ \text{CH}_2\text{O}- \end{array}$ ，其中的 Y 是 $-(\text{CH}_2)_m-$ ，其中的 m 是 0 至 3 的整数，或者 Y 是 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}-(\text{CH}_2)_p-$ ，其中的 n 是 0 至 2 的整数，p 是 0 至 2 的整数，Z 是杂原子（可选被取代），或者 Z 是被一个或两个 C_{1-6} 烷基取代的碳原子；

R^6 是 H 、 C_{1-6} 烷基或卤素；

R^7 是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基，任意的它们都可以是可选被取代的， R^7 还是 CN 、 COOR^{10} 或 CONHR^{10} ，其中的 R^{10} 是 H 、 C_{1-18} 烷基、 C_{2-18} 烯基、 C_{2-18} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳烯基或杂芳炔基，任意的它们都可以是可选被取代的，其制备方法是通过硝基的还原，然后是缩酮的水解和羟基的消去。这样一种方法可以按照本领域普通技术人员已知的常规方法进行。例如，通过锌和氯化铵的处理，硝基可以被还原为胺或羟胺。调整锌与硝基化合物的比例有利于胺或羟胺的生成，锌的低摩尔比(2-18)有利于羟胺的生成，高摩尔比(20-80)有利于胺的生成。结构 III 化合物可以利用一份美国专利申请所述的方法制备，发明名称为“具有促效或拮抗激素性质的 17β -硝基- 11β -芳基甾族化合物及其衍生物”，由 C. E. Cook, J. A. Kepler, R. S. Shetty, G. S. Bartley 和 D. Lee 与本申请同时提交（代理编号 2025-0133-77），有关部分引用在此作为参考。

具有促孕、抗促孕和/或抗糖皮质激素活性的甾族化合物用于控制人和除人以外的哺乳动物的生育力，例如灵长类、宠物和牲畜，用于治疗动物或人的医学状况，这些活性对此是有益的。因此，除了在生育力和生殖控制中的用途以外，它们还可用于子宫肌瘤、库

兴氏综合征、青光眼、子宫内膜异位等状况的治疗，用于促进宫颈在分娩前成熟，用于激素替代疗法，用于经前期综合征和癌症的治疗。

本发明的化合物可以利用多种方法给药。因此，口服途径有活性的本发明产物可以以溶液、片剂——包括舌下片和颊内片、软胶囊——包括用在软胶囊中的溶液、水性或油性悬浮液、乳剂、丸剂、锭剂、糖锭、糖浆剂或酞剂等方式给药。对肠胃外给药活性的本发明产物可以通过贮存注射剂、植入剂——包括 Silastic™ 和可生物降解的植入剂、肌肉和静脉内注射剂。

按照药物组合物制备领域已知的任意方法可以制备组合物，该组合物可以含有一种或多种试剂，选自由甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂组成的组。片剂中含有活性成分与无毒的、药学上可接受的、适合于片剂制备的赋形剂是可接受的。这些赋形剂例如可以是惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；造粒与崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂，例如淀粉、明胶或阿拉伯胶；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是不包衣的，或者可以利用已知工艺包衣，以延缓在胃肠道中的崩解和吸收，从而长期提供持续作用。例如，可以利用一种延时原料，例如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，单用或与蜡结合使用。

口服制剂也可以是硬胶囊的形式，其中将活性成分与一种惰性固体稀释剂混合，例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土，或者是软胶囊的形式，其中将活性成分与水或一种油介质混合，例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

本发明的水性悬浮液含有活性物质与适合于水性悬浮液制备的赋形剂。该赋形剂包括悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂，例如天然来源的磷脂（例如卵磷脂）、烯化氧与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧乙烯硬脂酸酯）、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物（例如十七碳乙烯氧基鲸蜡醇）、环氧乙烷与来源于

脂肪酸与己糖醇的偏酯的缩合产物（例如聚氧乙烯山梨糖醇一油酸酯）或环氧乙烷与来源于脂肪酸与己糖醇脱水物的偏酯的缩合产物（例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯）。水性悬浮液也可以含有一种或多种防腐剂——例如乙基或正丙基对羟基苯甲酸酯、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂——例如蔗糖、阿司帕坦或糖精。正如本领域所知，眼用制剂需对渗透压进行调节。

在配制油性悬浮液时，将活性成分悬浮在一种植物油中，例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或者是一种矿物油，例如液体石蜡。油性悬浮液可以含有一种增稠剂，例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，以提供可口的口服制剂。可以加入一种抗氧化剂对这些组合物进行防腐，例如抗坏血酸。

本发明的可分散粉末和颗粒适合于加入水制备水性悬浮液，在配制时可以将活性成分与分散剂、悬浮剂和/或润湿剂和一种或多种防腐剂混合。适合的分散或润湿剂和悬浮剂例如上述。也可以另外含有赋形剂，例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油；矿物油，例如液体石蜡，或它们的混合物。适合的乳化剂包括天然来源的树胶，例如阿拉伯胶和黄芪胶；天然来源的磷脂，例如大豆卵磷脂；来源于脂肪酸与己糖醇脱水物的酯或偏酯，例如脱水山梨糖醇一油酸酯；这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯。乳剂也可以含有甜味剂和矫味剂。

糖浆剂和酏剂可以用甜味剂配制，例如甘油、山梨糖醇或蔗糖。该制剂也可以含有缓和剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

本发明的药物组合物可以是无菌注射剂的形式，例如无菌的、可注射的水性或油脂性悬浮液。在配制该悬浮液时，可以按照已知工艺，使用上述适合的分散或润湿剂和悬浮剂。无菌注射剂也可以是在无毒的、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的、可注射的溶

液或悬浮液，例如 1,3-丁二醇的溶液。可接受的载体和溶剂可以使用水和林格氏溶液，它是等渗氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发油可以方便地用作溶剂或悬浮介质。为此可以使用任意温和的不挥发油，包括合成的甘油一酯或二酯。另外，诸如油酸等脂肪酸同样可以用在注射剂中。灭菌可以利用本领域普通技术人员已知的常规方法进行，例如无菌过滤、辐射或临界灭菌（例如高压灭菌法）。

水性制剂（即水包油乳剂、糖浆剂、酏剂和注射剂）经过配制，可以达到最佳稳定性所需的 pH。最佳 pH 的确定方法可以是本领域普通技术人员已知的常规方法。也可以使用适合的缓冲剂，以保持制剂的 pH。

本发明化合物也可以以栓剂的形式给药，用于药物的直肠给药。这些组合物在配制时，可以将药物与适合的非刺激性赋形剂混合，该赋形剂在常温下是固体，但是在直肠温度下是液体，因此将在直肠内熔化，释放药物。这种原料的非限制性实例有可可脂和聚乙二醇。

它们也可以通过鼻内、眼内、阴道内和直肠内途径给药，包括栓剂、吹入剂、粉末和气雾剂。

优选通过局部途径给药的本发明产物可以以涂药棒、溶液、悬浮液、乳剂、凝胶、霜剂、软膏、糊剂、胶冻、涂剂、粉末和气雾剂的形式给药。

具有抗糖皮质激素活性的产物在以过量内源性糖皮质激素为特征的病理学状况中是特别有价值的，例如库兴氏综合征、特别是与肾上腺性征综合征有关的多毛症、与糖皮质激素过量有关的眼部状况——例如青光眼、与过量糖皮质激素分泌有关的应激症状等。

具有促孕活性的产物作为促孕剂、排卵抑制剂、月经调节剂、避孕剂、用于同步家畜生育周期的试剂、子宫内膜异位治疗剂等是特别有价值的。当用于避孕目的时，它们可以方便地与雌激素制剂混合，例如乙炔雌二醇或雌二醇酯。

具有抗促孕活性的产物是以拮抗孕酮的作用为特征的。照此，它

们的价值在于控制月经周期中的激素不规则和同步家畜的生育周期。

本发明化合物可以用于控制整个生殖周期内的生育力。它们作为性交后的避孕剂是特别有价值的，使子宫与植入相抵触，可作为“每月一次”的避孕剂。它们可以与前列腺素、催产剂、雌激素等联合使用。

本发明产物的进一步重要的应用在于它们能够减缓依赖于激素的癌的生长。这样的癌包括肾、乳房、子宫内膜、卵巢和前列腺癌，它们以占有孕酮受体为特征，预期可对本发明产物产生反应。抗促孕剂的其他应用包括乳房纤维性囊肿病的治疗。某些癌症、特别是黑素瘤可以对皮质激素/抗皮质激素疗法产生积极的反应。

根据本发明的化合物可以对任意温血哺乳动物给药，例如人、宠物和牲畜。宠物包括狗、猫等。牲畜包括牛、马、猪、绵羊、山羊等。

可以与载体原料混合得到单剂量形式的活性成分的量因所治疗的疾病、哺乳动物种类和特定给药方式而异。治疗学上的有效量可以利用常规实验方法加以确定，还可以近似于用类似的甾族化合物治疗相同的疾病状态所用的量。例如，甾族化合物的单位剂量可以优选地含有 0.1 毫克至 1 克活性成分。更优选的单位剂量在 0.001 与 0.5 克之间。对于子宫内膜异位或子宫肌瘤的具体治疗来说，给药量可以是 0.01 至 10mg/kg 体重，优选为 0.1 至 3mg/kg。相似的剂量可以用于这些化合物的其他治疗目的。通常，化合物给药可以是每天 1 至 4 次，优选为每天 1 至 2 次，但是对于诸如激素替代疗法等用途来说，它们可以以循环阶段方案给药。无论如何，给药的频率和时间将取决于诸如具体化合物在体内的半衰期、剂型和给药途径等因素。不过不言而喻的是，对任意特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性；所治疗个体的年龄、体重、一般状况、性别和饮食；给药的时间和途径；排泄的速率；以前服用过的其他药物；和接受治疗的特定疾病的严重性，这些可被本领域

域技术人员充分理解。

该化合物可用于子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤(子宫肌瘤)和某些癌症与肿瘤的治疗,用于激素替代疗法以及用于控制生殖的不同步骤和生育力,例如避孕。该化合物潜在用途的更详细说明见于 Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors 《米非司酮(RU 486)和其他抗孕酮剂的临床应用》 Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993。它们也可用作中间体,用于其他甾族化合物的合成。

通过对本发明的一般性描述,参考某些一般性实施例,可以得到进一步的理解,这里所提供的实施例仅供举例说明,除非另有指定,不应是限制性的。

合成操作

本发明化合物可以按照图 1 至 3 概括的操作进行制备,开始于 11β -芳基-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]- 5α -羟基- 17β -硝基雌-9-烯(例如图 1 的化合物 A-1 或类似的化合物)或 3',4'-二氢- 11β -芳基-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-1'-酮基-螺[雌-9-烯- 17β ,2'(2'H)-吡咯]- 5α -醇(例如图 3 的化合物 C-1 或类似的化合物)。A-1 或 C-1 类型的化合物可以按照一份美国专利申请给出的操作进行制备,其发明名称为“具有促效或拮抗激素性质的 17β -硝基- 11β -芳基甾族化合物及其衍生物”,由 C. E. Cook, J. A. Kepler, R. S. Shetty, G. S. Bartley 和 D. Lee 与本申请同时提交(代理编号 2025-0133-77)。

例如,将 A-1 在室温乙醇/水溶液中用过量锌粉(优选为 9 原子当量左右)和氯化铵处理,得到高收率的 17β -N-羟基氨基化合物 A-2,将其用含水酸(优选为三氟乙酸的水与 CH_2Cl_2 溶液)处理,进行缩酮水解和脱水,得到 4,9-二烯-3-酮 A-3。如果将中间体羟胺 A-2 用福尔马林和 NaBH_3CN 处理,氮被甲基化,生成中间体 17β -N-甲基-N-羟基化合物 A-5,它能以与 A-2 相同的方式水解和脱水,得到二烯酮 A-7。

如果将化合物 A-1 在高温（优选为 70℃ 左右）乙醇/水/四氢呋喃 (THF) 溶液中用过量的锌粉（优选为 60 原子当量左右）和氯化铵处理，硝基还原得到 17β-胺 A-4。这些化合物能够如上所述进行水解和脱水，得到二烯酮 A-6。A-6 的氨基可以进一步被衍生，例如利用本领域技术人员熟知的方法转化为酰胺。例如，将 A-6 用甲酸和 N,N-二环己基碳二亚胺 (DCC) 处理，得到甲酰氨基化合物，而在吡啶中用乙酸酐处理，则导致乙酰氨基化合物的生成。

如果化合物 A-1 的 R⁷ 终止于羧基或羧基的酯，并且链长允许的话，那么硝基的还原能引起环化生成酰胺。因此如果 R⁷ 是 CH₂CH₂COOEt（化合物 B-1），并且使用过量锌在高温下进行还原的话，则生成环酰胺 B-2。然后是酸水解和脱水，得到二烯酮 B-3。如果化合物 A-1 的 R⁷ 在链中适当位置含有羰基（酮或醛），那么在更温和条件下还原得到螺硝酮，例如化合物 C-1，其制备描述在一份美国专利申请中，发明名称为“具有促效或拮抗激素性质的 17β-硝基-11β-芳基甾族化合物及其衍生物”，由 C. E. Cook, J. A. Kepler, R. S. Shetty, G. S. Bartley 和 D. Lee 与本申请同时提交（代理编号 2025-0133-77）。氮羰基例如用硼氢化钠还原，得到 N-羟基螺吡咯烷 C-2，它也可以如上所述水解和脱水生成二烯酮。

B-2 和 C-2 等化合物是万用的中间体，它们能够通过本领域技术人员已知的方法转化为多种新颖的化合物，包括利用氢化物试剂进行 N-或 O-烷基化和/或还原，例如得到环胺，后者可以进一步进行改性，例如 N-烷基化或 N-酰基化。于是能够得到不同的螺吡咯烷类似物 B-2、B-3、C-2 和 C-3。

通过对本发明的一般性描述，参考某些具体实施例，可以得到进一步的理解，这里所提供的实施例仅供举例说明，除非另有指定，不应是限制性的。

一般操作：除非另有所述，试剂级化学药品从商业来源获得，使用时无需进一步纯化。乙醚和四氢呋喃 (THF) 是在氮气下从二苯酮羰游基钠对新蒸馏的。所有对湿气和空气敏感的反应和试剂转移都是

在干燥氮气或氩气下进行的。薄层色谱法(TLC)是在 EM Science 预涂层硅胶 60 F-254 板上进行的。化合物一般通过 UV 灯(254nm)或对甲氧基苯甲醛喷淋进行目测。使用 EM Science 硅胶 60 A (230-400 目)进行制备型柱色谱法。在环境温度和水泵压力下,利用旋转蒸发器对溶液进行浓缩。熔点是 Mel-Temp II 上测定的,未经校正。除非另有注解,¹H NMR 光谱是在 250MHz 下、在 Bruker AC 250 光谱计上得到的,以 CDCl₃ 作为溶剂,以四甲基硅烷(TMS)作为内标。报告低于 TMS 的化学漂移值,单位为 ppm。质谱一般是通过 70eV 下的电子碰撞得到的,仪器是惠普 5989A。元素分析由 Atlantic Microlab Inc., Altanta, GA 进行。

实施例 1 11β-[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17β-(N-羟基氨基)-17α-(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮 [A-3 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)]的合成

11β-[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5α-羟基-17β-(N-羟基氨基)-17α-(1-丙炔基)雌-9-烯 [A-2 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)]

在室温下,向均匀的 6.34g (12.2mmol)硝基丙炔 A-1 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)与 1.37g (25.6mmol) NH₄Cl 的 160ml THF、80ml EtOH 与 80ml 水的溶液中加入 7.17g (110mmol)锌粉(-325 目)。搅拌 1.5 小时后,混合物借助于 EtOAc 通过硅藻土垫过滤。滤液用盐水洗涤三次,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压除去溶剂,得到白色无定形固体(6.42g)。经过硅胶色谱(70% EtOAc 的己烷溶液)得到羟胺 A-2 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H) (3.60g, 收率 60%) ¹H

NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.64 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.02 (1H, br s), 4.43 (1H, s), 4.21 (1H, d, J = 6.2 Hz), 4.02-3.92 (4H, m), 2.90 (6H, s), 1.91 (1H, s), 0.48 (3H, s).

11β-[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17β-(N-羟基氨基)-17α-(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮 [A-3 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)]

在冰水浴中冷却下,将 3.60g (7.11mmol)羟基缩酮 A-2 (R¹=4-

Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)在 316ml CH₂Cl₂ 与 6.3ml 水中的混合物剧烈搅拌 1.5 小时。向快速搅拌的分散系中滴加 8.80ml (114mmol) 三氯乙酸。剧烈搅拌 3 小时后, 缓慢加入过量饱和 NaHCO₃ 水溶液, 混合物在室温下搅拌 20 分钟。分离含水层, 用 EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用盐水洗涤两次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到黄色固体(3.11g)。经过硅胶色谱(70% EtOAc 的己烷溶液)。合并纯度>97% (根据 HPLC 分析测定)的部分, 得到羟胺二烯酮 A-3 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H) (2.37g, 收率 75%) [mp 100-117℃ (无定形)]。样本可以在 92℃ 真空中干燥 14 小时, 得到不含溶剂的产物, 纯度也没有降低。 ¹H

NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.9 Hz), 5.75 (1H, s),

5.16 (1H, br s), 4.65 (1H, s), 4.31 (1H, br s), 2.91 (6H, s), 1.94 (3H, s), 0.55 (3H, s)。分析

计算值: C₂₉H₃₆N₂O₂•0.5 H₂O: C, 76.79; H, 8.22; N, 6.18。测定值: C, 76.82; H, 8.29; N,

6.12。MS *m/z*(相对强度) 444 (M⁺, 12), 428 (12), 411 (23), 134 (51), 121 (100)。

实施例 2 11β-[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17β-(N-羟基-N-甲氨基)-17α-(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮 [A-7 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)]的合成

11β-[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5α-羟基-17β-(N-羟基-N-甲氨基)-17α-(1-丙炔基)雌-9-烯 [A-5 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H)]

在室温下, 向 232mg (0.458mmol) 羟胺 A-2 (R¹=4-Me₂N-, R⁷=CH₃CC-, R⁶=R¹²=H) 和 4.6ml CH₃CN 的溶液中加入 0.19ml (2.3mmol) 福尔马林, 然后加入 49mg (0.733mmol) NaBH₃CN。45 分钟后, 向含有白色沉淀的碱性反应混合物[pH 8-9 (预先用 H₂O 湿润的 pH 试纸测定的结果)]中加入三小部分冰醋酸(总计大约 1 滴), 使 pH 为 7, 呈均匀性。1.5 小时后, 测量溶液 pH 为 8, 另加入一小部分(大约 0.25 滴)冰醋酸, 40 分钟后, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液和 EtOAc。分离含水层, 用 EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用盐

水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶液。所得白色泡沫用硅胶色谱法纯化(60% EtOAc 的己烷溶液)，得到 N-甲基羟胺 A-5 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) (74mg, 收率 31%)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.63 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.42 (1H, s), 4.16 (1H, br s), 4.02-3.92 (4H, m), 2.89 (6H, s), 2.54 (3H, s), 1.96 (3H, s), 0.51 (3H, s).

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 β -(N-羟基-N-甲氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮[A-7 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在 0℃ 下，向剧烈搅拌的 122mg (234mmol) N-甲基羟胺缩酮 A-5 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) 在 10.2ml CH_2Cl_2 、0.5ml CDCl_3 与 0.21ml 水中的混合物中滴加 0.29ml (3.76mmol) 三氟乙酸。在 0℃ 下剧烈搅拌 5.5 小时后，加入饱和 NaHCO_3 水溶液，混合物搅拌 30 分钟，然后用 EtOAc 稀释。分离含水层，用 EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用盐水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂，得到黄色泡沫(118mg)。产物用硅胶快速色谱法(80% EtOAc 的己烷溶液)、然后是硅胶快速色谱法(1.1:30:68.9 的 MeOH-THF-己烷)、然后是硅胶中等压力色谱法(己烷，然后是 30% THF 的己烷溶液)、然后是反相制备型 HPLC (20% H_2O 的 MeOH 溶液)纯化，得到甲基羟胺二烯酮 A-7 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) (29.0mg, 收率 27%)，根据 HPLC 的分析，测定纯度>97% $^1\text{H NMR}$ (250 MHz,

CDCl_3) δ 7.00 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.75 (1H, s), 4.28 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.91 (6H, s), 2.57 (3H, s), 1.98 (3H, s), 0.58 (3H, s). 分析计算值: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$: C, 76.32; H, 8.43; N, 5.93. 测定值: C, 76.62; H, 8.17; N, 5.87. MS m/z (相对强度) 458 (M^+ , 13), 441 (32), 411 (21), 320 (24), 278 (23), 225 (23), 121 (100).

实施例 3 17 β -氨基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮[A-6 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]的合成

17 β -氨基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-

5 α -羟基-17 α -(1-丙炔基)雌-9-烯 [A-4 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$)]

在 70℃ 下, 向均匀的 5.00g (9.60mmol) 硝基丙炔 A-1 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$) 与 10.3g (192mmol) NH_4Cl 的 100ml THF、50ml EtOH 与 50ml 水的溶液中加入 37.7g (576mmol) 锌粉(-325 目)。有效搅拌 7.5 小时后, 混合物冷却至室温, 借助于 EtOAc 通过硅藻土垫吸滤。滤液用盐水洗涤三次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到黄色泡沫(4.95g)。经过硅胶色谱(20% MeOH 的 EtOAc 溶液)得到氨基丙炔 A-4 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$) (3.48g, 收率 74%) $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.42 (1H, br s), 4.25 (1H, d, $J = 6.9$ Hz), 4.03-3.90 (4H, m), 2.91 (6H, s), 1.84 (3H, s), 0.40 (3H, s)。

17 β -氨基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮 [A-6 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$)]

将 265mg (0.540mmol) 氨基丙炔缩酮 A-4 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$) 在 24ml CH_2Cl_2 与 0.48ml 水中的混合物在冰水浴中剧烈搅拌 1.5 小时。向快速搅拌的分散系中滴加 0.67ml (8.69mmol) 三氟乙酸。剧烈搅拌 4.5 小时后, 缓慢加入过量饱和 NaHCO_3 水溶液, 混合物然后在室温下搅拌 30 分钟。分离含水层, 用盐水萃取三次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到黄色的油(258mg)。根据 $^1\text{H NMR}$ 分析, 以这种方式制备的物质是非常纯的, 在类似的实验中可以用来进行随后的转化反应, 无需进一步纯化。经过硅胶色谱(12% MeOH 的 EtOAc 溶液)、然后是硅胶色谱(10% MeOH 的 EtOAc 溶液)、然后是 Et_3N 钝化硅胶色谱(50% EtOAc 的己烷溶液)、然后是反相制备型 HPLC (30% H_2O 的 MeOH 溶液, 含有 Et_3N (50mM)) 制得纯度 >97% (根据 HPLC 分析测定) 的样本, 得到二烯酮 A-6 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$) (44.6mg, 收率 19%)

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 5.76 (1H, s), 4.36 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.92 (6H, s), 1.84 (3H, s), 0.48 (1H, s). 分析计算值:

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$: C, 81.27; H, 8.47; N, 6.54. 测定值: C, 81.21; H, 8.50; N, 6.49. MS m/z (相对强度) 428 (M^+ , 61), 411 (97), 278 (33), 134 (100).

实施例 4 17 β -(N-乙酰氨基)-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮[A-8 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^{10}=\text{CH}_3$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]的合成

在 0°C 下, 向 72mg (0.168mmol) 氨基二烯酮 A-6 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) 和 1.6ml 吡啶的溶液中加入 18.0ml (185mmol) Ac_2O . 2.5 小时后, 加入一滴 Ac_2O , 30 分钟后, 溶液在缓慢的氮气流下部分浓缩。将所得黄棕色油与 19mg 预先得到的产物合并, 然后经过硅胶色谱法(90% EtOAc 的己烷溶液), 得到二烯酮乙酰胺 A-8 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^{10}=\text{CH}_3$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) (64.8mg), 为固体。随后进行三步反相 HPLC 纯化(80:20 的 MeOH- H_2O , 75:25 的 MeOH- H_2O 和 77.5:22.5 的 MeOH- H_2O), 得到二烯酮 A-8 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^{10}=\text{CH}_3$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) (37.7mg, 收率 38% (调整后)), 根据 HPLC 的分析, 测定纯度 >97%。

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.67 (1H, s), 5.55 (1H, br s), 4.36 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.92 (6H, s), 1.93 (3H, s), 1.87 (3H, s), 0.49 (3H, s). 分析计算值: $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 77.63; H, 8.20; N, 5.84. 测定值: C, 77.30; H, 8.20; N, 5.77. MS m/z (相对强度) 470 (M^+ , 100), 411 (9), 280 (44), 121 (41).

实施例 5 11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮[A-8 ($\text{R}^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $\text{R}^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $\text{R}^{10}=\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在室温下, 向 2.11g (10.2mmol) 二环己基碳二亚胺的 11ml CHCl_3 溶液中加入 20.4ml (20.4mmol) 1.00M 甲酸的 CHCl_3 溶液, 有白色沉

淀产生。45 分钟后, 将该混合物加入到 2.19g (5.11mmol)氨基丙炔 A-6 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$)与 2.47ml (30.7mmol)吡啶在 22ml CHCl_3 中的溶液中。20 分钟后, 加入 66ml 乙醚, 所得混合物通过硅藻土垫过滤, 用 10ml 乙醚冲洗六次。滤液减压浓缩, 然后用 22ml EtOAc 稀释, 搅拌 10 分钟。所得混合物通过硅藻土垫过滤, 用 3ml EtOAc 冲洗八次。滤液减压浓缩。残余物用 11ml 甲苯迭代地稀释三次, 按照旋转蒸发法进行减压浓缩。进一步在真空中除去溶剂, 根据 $^1\text{H NMR}$ 分析, 浅绿色残余物不含吡啶, 经过硅胶色谱(75% EtOAc 的己烷溶液), 得到甲酰胺 A-8 ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC-}$, $R^{10}=R^6=R^{12}=\text{H}$) (1.56g, 收率 67%) [mp 128-142 $^\circ\text{C}$ (无定形)]。产物用 HPLC 分析法测定纯度>97%, 可以在 90 $^\circ\text{C}$ 真空下加热 16 小时, 得到不含溶剂的产物, 根据 HPLC 分析, 保持纯度>97%。该化合物以平衡形式的混合物存在(根据 $^1\text{H NMR}$ 观察)。 $^1\text{H NMR}$ (250MHz, CDCl_3 , 综合调整主要与次要形式的比例) δ 8.52 (1H, d, $J = 11.7$ Hz),

6.98 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.77 (1H, s), 4.37 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.91 (6H, s), 1.90 (3H, s), 0.47 (3H, s); 次要形式: 8.08 (1H, s), 7.04

(肩峰), 5.68 (1H, s), 1.88 (3H, s), 0.50 (肩峰) · 分析计算值: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1.25$

H_2O : C, 75.20; H, 8.10; N, 5.85. 测定值: C, 75.17; H, 7.56; N, 5.80. MS m/z (相对强度)456 (M^+ , 94), 280 (44), 134 (51), 121 (100).

实施例 6 17 β -氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮 [A-6 ($R^1=4\text{-(哌啶子基)-}$, $R^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $R^6=R^{12}=\text{H}$)]的合成

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α ,10 α -氧化雌-9(11)-烯-17-酮

在 0 $^\circ\text{C}$ 下, 向 32.0g (102mmol) 3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]雌-5(10),9(11)-二烯-17-酮和 192ml CH_2Cl_2 的溶液中加入 7.04ml (50.9mmol)六氟丙酮三水合物(Lancaster Synthesis, Inc.), 然后是 2.46g (17.3mmol) Na_2HPO_4 , 然后向有效搅拌(架空的机械搅拌)的

混合物中滴加 8.64ml (153mmol) 50% H_2O_2 。继续有效搅拌 18 小时，其间使温度逐渐升至室温，然后加入 192ml 饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液。搅拌 20 分钟后，混合物与另一批(32.0g)已经按照相同方法同时制备到此为止的部分混合。分离含水层（底层），用 80ml EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用 240ml EtOAc 稀释，用 80ml 饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤两次，用 80ml 盐水洗涤两次，经 MgSO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂。黄色固体(76.1g)用 320ml 二乙醚研制，在密封烧瓶内磁搅拌 12 小时。所得白色浆状物与其他三批(3 x 32.0g)已经按照相同（和相当）方法同时制备到此为止的部分混合，然后通过粗孔烧结玻璃漏斗吸滤，用 40ml 二乙醚冲洗三次，然后吸干 1.5 小时。将所得白色滤饼轻微地刮成白色细粉，在真空中干燥，得到所需高纯度的环氧化物(89.5g, 收率 53%)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 6.06 (1H, br s), 3.98-3.88 (4H, m), 2.52-2.44 (2H, m), 1.32-1.12 (1H, m), 0.88 (3H, s).

1-(4-溴苯基)哌啶

在室温下，在配有架空机械搅拌装置的 5L 圆底烧瓶内，向 320g (1.86mmol, 1.00 当量) 4-溴苯胺和 1.20L 甲苯的溶液中加入 648ml (3.72mmol, 2.00 当量)二异丙基乙胺，然后是 253ml (1.86mmol, 1.00 当量) 1,5-二溴戊烷，随后用 200ml 甲苯冲洗。利用加热罩，将有效搅拌的溶液加热至 100℃ 至 115℃，用浸入反应溶液的温度计测定温度。10 小时后，TLC 分析观察到向所需产物的转化率很高。将所得含有大量沉淀的棕色混合物冷却至室温。借助于 390ml 甲苯，将混合物用药匙碾成可转移的浆状物。利用粗孔烧结玻璃漏斗的吸滤作用除去盐酸二异丙基乙胺固体，然后用甲苯冲洗固体(3 x 320ml)。(所得棕色固体进一步用甲苯冲洗，仅得到少量物质。)棕色滤液在减压下旋转蒸发，然后进一步在室温真空中除去溶剂 12 小时，得到柔软的棕色固体(398g, 粗收率 89%)，碾成小块。除去 20.0g 该粗物质用于实验优化，得出下列纯化方案。

在有效的磁搅拌下，向其余粗产物(378g)中分五批、每批 300ml

加入 1.50L 二乙醚。室温下 30 分钟后，停止搅拌，除去搅拌杆。使黑色不溶性微细固体沉降，小心地倒出棕色溶液，棕色固体用二乙醚冲洗(3 x 100ml)。在室温下，向合并后的棕色醚溶液中加入 38.5ml (406mmol) 乙酸酐。在室温下搅拌 3 小时后，在室温下加入 300ml 10% 氢氯酸水溶液(即 3.7% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$)，混合物有效搅拌 5 分钟，其间有少量黄色沉淀生成。分离醚层，用 10% 氢氯酸水溶液萃取(5 x 300ml)。浓缩合并后的酸水溶液，以除去少量黄色固体，然后用 150ml 二乙醚反萃取一次。在室温和有效搅拌下，历经 20 分钟向水溶液中缓慢加入 235ml 浓氢氧化铵，碱化至 pH 10。在快速搅拌下，向所得含有黄色/白色沉淀的混合物中加入 600ml 二乙醚，大约 10 分钟后固体完全溶解。分离含水层，用二乙醚萃取(2 x 150ml)。合并后的醚溶液用盐水洗涤(2 x 150ml)，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，利用旋转蒸发法减压除去溶剂。进一步在真空中除去溶剂 12 小时，得到非常纯的产物，为不完全白色固体[338g, 收率 80% (除去 20.0g 后的调整值)]

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (2H, d, $J = 9.1$ Hz),

6.76 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.11-3.07 (4H, m), 1.73-1.66 (4H, m), 1.59-1.51 (2H, m).

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯-17-酮

在配有架空机械搅拌装置的 3L 圆底烧瓶内装入 9.67g (398mmol) 镁屑，在干燥氮气流下进行火焰干燥(flame-dry)。冷却至室温后，加入 333ml THF，然后是几粒碘晶体，于是染成浅棕色。向有效搅拌的混合物中加入 91.9g (383mmol) 1-(4-溴苯基)哌啶在 333ml THF 中的溶液的 40ml。加热混合物至回流大约 5 分钟后，碘的颜色迅速褪成无色，此时使混合物冷却至接近室温。历经 1.5 小时滴加其余溴化物溶液。混合物然后在冰水浴中冷却 1.8 小时，然后一次性加入 15.1g (153mmol) 微粉状 CuCl 。混合物有效搅拌 60 秒后，历经 30 秒加入（倒入）50.6g (153mmol) 3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α ,10 α -氧化雌-9(11)-烯-17-酮的 380ml THF 溶液，有大量浅黄色沉淀生成。10 分钟后，缓慢加入 250ml 饱和 NH_4Cl 水溶液，然后是 630ml EtOAc。

搅拌 30 分钟后, 混合物用 300ml 水稀释并搅拌。分离含水层, 用 250ml EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用 250ml 盐水洗涤三次, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂。所得物质(116g)与按照类似方法制备的粗产物(11.3g)在 55ml CH_2Cl_2 中混合, 然后经过硅胶色谱 (用 CH_2Cl_2 洗脱哌啶子基苯基试剂副产物, 然后用 60% EtOAc 的己烷溶液洗脱产物), 得到所需产物, 其中一部分含有微量双加合物, 其中格利雅试剂已经加成到 17-羰基上。用来自第一步色谱分离的纯部分进行另一次所得纯部分的浓缩的、被污染部分的硅胶色谱分离(60% EtOAc 的己烷溶液), 得到无污染的产物(65.2g, 调整后的收率 79%) $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.07

(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.53 (1H, s), 4.30 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.02-3.92 (4H, m), 3.13-3.08 (4H, m), 0.50 (3H, s).

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯-17-酮

在室温和氮气下, 向 65.1g (132mmol) 3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯-17-酮和 450ml 无水吡啶的溶液中加入 15.2g (218mmol) 盐酸羟胺。搅拌 19.5 小时后, 加入 1.50L 水和 475ml EtOAc。搅拌 10 分钟后, 分离含水层, 用 275ml EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用 275ml 盐水洗涤两次, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压除去溶剂。所得泡沫在 40 $^\circ\text{C}$ 和减压下用 275ml 甲苯迭代性地旋转蒸发三次, 其间与 4.93g 按照类似方法制备的物质混合。进一步在真空中除去溶剂, 得到所需的酮, 为黄色泡沫(81.7g), 根据 $^1\text{H NMR}$ 的分析不含吡啶。该物质在使用前无需进一步纯化。

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 8.37 (1H, br s), 7.08 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.37 (1H, s), 4.22 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.08-3.89 (4H, m), 3.12-3.08 (4H, m), 0.54 (3H, s).

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-11 β -[4-(N-哌啶子基-N-氧化物)苯基]雌-9-烯-17-酮

在 0 $^\circ\text{C}$ 下, 向 81.7g (假定 148mmol) 3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟

基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯-17-炔和 290ml CH₂Cl₂ 的溶液中加入 10.3ml (73.7mmol) 六氟丙酮三水合物。在剧烈搅拌下, 滴加 17.8ml (310mmol) 50% H₂O₂。混合物剧烈搅拌 14.5 小时, 其间混合物温度逐渐升至室温。加入水(414ml)和 EtOAc (1.65L), 所得混合物充分搅拌 20 分钟。分离有机层, 用 125ml 水萃取五次。合并后的水溶液在进行下一步前无需进一步操作。少量样本可以在真空中浓缩, 用于特征化鉴定: ¹H

NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 10.7 (1H, br s), 7.96 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.39-4.32 (1H, m), 4.05-3.97 (4H, m), 3.68-3.56 (2H, m), 3.44-3.39 (2H, m), 0.49 (3H, s).

17-溴-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-17-硝基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯[A-1 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=Br, R⁶=R¹²=H)]

在室温下, 向 65.9g (369mmol) N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)在 375ml 1,4-二噁烷中的溶液中加入 37.0g (369mmol) KHCO₃在 375ml 水中的溶液。5 分钟后, 上述 3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-11 β -[4-(N-哌啶子基-N-氧化物)苯基]雌-9-烯-17-炔的水溶液在室温下用 720ml 1,4-二噁烷稀释, 然后缓慢加入到 NBS-KHCO₃ 溶液中, 加入速度以避免过量气体放出和发泡为宜。溶液在室温下搅拌 16 小时后, 加入 262g (944mmol) FeSO₄·7H₂O, 有大量棕色沉淀产生, 然后加入 375ml EtOAc 和 650ml 水。有效搅拌 30 分钟后, 分离含水层, 用 300ml EtOAc 萃取四次。合并后的有机溶液用 300ml 盐水洗涤两次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到 A-1 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=Br, R⁶=R¹²=H), 为棕色泡沫(69.3g), 直接用在下一步中, 无需纯化。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (2H, d, J = 7.5 Hz),

6.87 (2H, m), 4.42 (1H, s), 4.32 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.03-3.93 (4H, m), 3.43-3.28 (1H, m),

3.12 (4H, br s), 0.48 (3H, s).

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-17 β -硝基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯[A-1 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁶=R⁷=R¹²=H)]

在室温下, 向充分搅拌的 69.3g 上述粗的溴化物[A-1 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=Br, R⁶=R¹²=H)]在 1.17L THF 与 230ml 水中的溶液中

分小部分、历经 1 小时加入 14.4g (380mmol) NaBH_4 。再过 1 小时后，小心地加入 84.3g (1.21mol) 盐酸羟胺在 585ml 水中的溶液。15 分钟后，分离含水层，用 116ml EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用 116ml 盐水洗涤三次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂，得到黄色泡沫(56.2g)。将该物质溶于少量 CH_2Cl_2 ，经过硅胶色谱(55% EtOAc 的己烷溶液)，得到硝基中间体 A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{R}^{12}=\text{H}$) (33.3g, 5 步收率 45%)，为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.38 (1H, s), 4.33 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.23 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 3.12-3.07 (4H, m), 2.71 (1H, d, $J=13$ Hz), 0.36 (3H, s).

17 α -(2-甲酯基乙基)-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-17 β -硝基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯[A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在室温下，向 12.0g (23.0mmol) 硝基中间体 A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^6=\text{R}^7=\text{R}^{12}=\text{H}$) 和 65ml 叔丁醇的混合物中加入 41.2ml (460mmol) 丙烯酸甲基酯，然后滴加 13.2ml (30.0mmol) 40%w/w 三硝基甲苯 B 的 MeOH 溶液。室温下 1 小时后，加入 132ml 饱和 NH_4Cl 水溶液和 132ml EtOAc。分离含水层，用 30ml EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用 132ml 盐水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂。经过硅胶色谱(60% EtOAc 的己烷溶液)，得到硝基酯 A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) 11.8g (收率 85%) $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.81 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 4.35 (1H, s), 4.30 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 4.03-3.93 (4H, m), 3.68 (3H, s), 3.11-3.07 (4H, m), 0.38 (3H, s).

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-17 α -(3-羟基丙基)-17 β -硝基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯[A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在 0℃ 下，向 8.13g (13.3mmol) 酯 A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_2\text{COOCH}_3$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) 和 145ml THF 的溶液中加入 67.0ml

(67.0mmol) 1.0M DIBAL-H 的己烷溶液。15 分钟后, 加入 55ml 饱和酒石酸钾钠水溶液, 有凝胶生成。混合物在室温下搅拌 2 小时后, 凝胶消散, 得到澄清的混合物。分离含水层, 用 EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用盐水洗涤两次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到硝基丙醇 A-1 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H), 为黄色泡沫(7.83g, 收率 100%)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (2H, d, J

= 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.38 (1H, s), 4.29 (1H, d, J = 6.4 Hz), 4.02-3.93 (4H, m),

3.68-3.50 (2H, m), 3.11-3.07 (4H, m), 2.90-2.75 (1H, m), 0.37 (3H, s).

17β-氨基-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5α-羟基-17α-(3-羟基丙基)-11β-[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯 [A-4 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H)]

在 70℃ 下, 向 7.25g (12.5mmol) 硝基丙醇 A-1 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H) 与 13.4g (250mmol) NH₄Cl 和 70ml EtOH、70ml 水与 140ml THF 的溶液中历经大约 3 分钟小心地加入 49.0g (749mmol) 锌粉(-325 目)。所得混合物有效搅拌 18 小时后, 冷却至室温, 然后借助于 EtOAc, 通过硅藻土垫过滤。滤液用盐水洗涤两次, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得到氨基丙醇 A-4 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H), 为白色无定形固体(9.16g), 在进行下一步前无需纯化。¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (2H,

d, J = 8.2 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.40-4.20 (2H, m), 4.05-3.82 (4H, m), 3.46 (2H, br s),

3.10 (4H, br s), 0.54 (3H, s).

17β-氨基-17α-(3-羟基丙基)-11β-[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮 [A-6 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H)]

在 0℃ 下, 向剧烈搅拌的 9.45g (假定 13.0mmol) 缩酮 A-4 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H)、575ml CH₂Cl₂ 与 12ml 水的乳白色混合物中滴加 16.6ml (215mmol) 三氟乙酸, 逐渐形成浅蓝色, 经过大约 15 分钟褪成淡黄色。剧烈搅拌 2 小时后, 小心地加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 混合物在室温下轻微搅拌 14 小时。混合物用 EtOAc

萃取三次。合并后的有机溶液用盐水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂，得到二烯酮 A-6 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)，为黄色泡沫(6.18g, 3 个步骤调整后的收率为 74%)，根据 $^1\text{H NMR}$ 的分析，纯度较高。 $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)

δ 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 5.76 (1H, s), 4.36 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.62-3.42 (2H, m), 3.13-3.09 (4H, m), 0.54 (3H, s). MS m/z (相对强度)488 (M^+ , 21), 470

(37), 387 (100), 320 (25), 162 (52), 96 (35).

实施例 7 17 β -羟基氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮 [A-3 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]的合成

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-17 β -羟基氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-9-烯[A-2 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在室温下，向 4.34g (7.47mmol)硝基丙醇 A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)与 840mg (15.7mmol) NH_4Cl 在 49ml EtOH、49ml 水与 99ml THF 中的溶液中加入 4.40g (67.2mmol)锌粉(-325 目)。有效搅拌 2.5 小时后，混合物借助于 EtOAc 通过硅藻土垫过滤。滤液用盐水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂。经过硅胶色谱(6% MeOH 的 EtOAc 溶液)，得到原料硝基丙醇 A-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) (420mg, 回收率 10%)和所需的羟胺丙醇 A-2 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) (2.95g, 收率 70%)

$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz),

5.29 (1H, br s), 4.35 (1H, s), 4.18-4.16 (1H, br s), 4.01-3.92 (4H, m), 3.75-3.65 (1H, m),

3.60-3.51 (1H, m), 3.10-3.05 (4H, m), 1.04-0.93 (1H, m), 0.57 (3H, s).

17 β -羟基氨基-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮[A-3 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在 0 $^\circ\text{C}$ 下，向剧烈搅拌的 2.95g (5.20mmol)羟胺 A-2 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)、4.80ml 水与 230ml CH_2Cl_2 的混

合物中滴加 6.50ml (84.2mmol)三氟乙酸。在 0℃下剧烈搅拌 3 小时后,小心地加入过量饱和 NaHCO₃ 水溶液。在室温下搅拌 30 分钟后,混合物用 EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用盐水洗涤两次,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,减压除去溶剂,得到黄色泡沫(2.77g)。该物质与按照类似方法制备的物质(205mg)在微量 CH₂Cl₂ 中混合,经过硅胶色谱(5.5% MeOH 的 EtOAc 溶液),得到黄色泡沫(1.99g)。它与相似的另外的物质(393mg)在微量 CH₂Cl₂ 中混合,经过硅胶色谱(5.0% MeOH 的 EtOAc 溶液)。根据 HPLC 的分析,合并纯度>97%的部分,得到二烯酮 A-3 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H) (1.69g, 调整后的收率 52%)。将该物质的大部分(1.68g)在 92℃至 94℃真空中干燥 38 小时,所得产物根据 ¹H NMR 的分析,不含溶剂,根据 HPLC 的分析,纯度>97% ¹H

NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.7 Hz), 5.75 (1H, s),

5.21 (1H, br s, 可与 D₂O 交换 D₂O), 4.28 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.78-3.74 (1H, m),

3.64-3.61 (1H, m), 3.10-3.02 (4H, m), 1.08-0.93 (1H, m), 0.64 (3H, s). MS *m/z*: LC-MS 505

(M+1); MS-MS 505 (M+1). 分析计算值: C₃₂H₄₄N₂O₃: C, 76.15; H, 8.79; N, 5.55.测定值:

C, 75.90; H, 8.77; N, 5.50.

实施例 8 17β-(N-甲酰氨基)-17α-[3-(甲酰氧基)丙基]-11β-[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮[A-8 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OCHO, R¹⁰=R⁶=R¹²=H)]

在室温下,向 10.4g (50.6mmol)二环己基碳二亚胺和 28ml CHCl₃ 的溶液中加入 101ml (101mmol) 1.00M 甲酸的 CHCl₃ 溶液,有白色沉淀生成。5 分钟后,将该混合物加入到 6.18g (12.7mmol)氨基醇 A-6 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁷=(CH₂)₃OH, R⁶=R¹²=H)与 12.4ml (152mmol)吡啶和 55ml CHCl₃ 的溶液中。15 分钟后,加入一匙尖 4-二甲氨基吡啶。2.5 小时后,加入另一匙尖 4-二甲氨基吡啶。另将 2.60g (12.7mmol)二环己基碳二亚胺与 25.3ml (25.3mmol) 1.00M 甲酸的 CHCl₃ 溶液在 10ml CHCl₃ 中的混合物搅拌 5 分钟,加入到反应混合物中。1 小时后,反应混合物用 600ml 二乙醚稀释,有效搅拌 12 小时,借助于二

乙醚的冲洗，通过硅藻土垫过滤。在减压下、然后在真空中利用旋转蒸发法浓缩滤液。残余物用 100ml EtOAc 搅拌 45 分钟，所得固体然后借助于 EtOAc 的冲洗，通过硅藻土垫过滤。滤液与一小批已经按照类似方法制备到此为止的所需粗产物(理论上 0.688mmol)混合。减压除去溶剂。残余物用 30ml 甲苯迭代地稀释三次，利用旋转蒸发法减压浓缩（以除去吡啶），得到 8.42g 橙色/黄色泡沫。该物质经过两次硅胶色谱(85% EtOAc 的己烷溶液)，得到 4.66g 无定形黄色固体。将 1.63g 该物质样本在 95℃ 真空中干燥 21 小时，得到黄色无定形固体(1.51g, 调整后的收率 51%)。观察到甲酸酯基易在 MeOH 溶液中发生缓慢裂解。反相分析型 HPLC (C-18 柱, YMC, inc.) 分析显示所需产物的纯度 >97%，以两种平衡形式存在。验证这种互变的方法是利用分析型 HPLC 分离各形式，然后再次注入，得到事实上相同的色谱。二维 TLC 实验以及 ^1H NMR 光谱也都观察到了这种行为(比例大约为 2:1)。 ^1H NMR

(250 MHz, CDCl_3 , integration adjusted for ratio of major and minor forms) δ 8.03 (1H, s),

7.03 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.75 (1H, s), 5.32 (1H, s), 4.44-4.30 (1H,

m), 4.25-4.15 (2H, m), 3.10 (4H, br s), 0.50 (3H, s); 次要形式: 8.14 (1H, d, $J = 12.4$ Hz),

6.99 (2H, 重迭双重峰), 5.95 (1H, d, $J = 12.4$ Hz). 分析计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C,

74.97; H, 8.14; N, 5.14. 测定值: C, 74.72; H, 8.26; N, 5.07. MS m/z (相对强度) 44 (M^+ , 25),

320 (23), 161 (100).

实施例 9 17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(3-羟基丙基)-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]雌-4,9-二烯-3-酮[A-8 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^{10}=\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在室温和充分搅拌下，向 1.43g (2.62mmol) 甲酸酯 A-8 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OCHO}$, $\text{R}^{10}=\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) 与 24ml MeOH 的混合物中滴加 0.48ml 浓氢氧化铵，逐渐形成均匀的溶液。1.2 小时后，加入 24ml 饱和氯化铵水溶液、24ml 水和 24ml EtOAc。分离含水层，用 EtOAc 萃取三次。合并后的有机溶液用盐水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，过滤，减压除去溶剂，得到 1.35g (收率 100%) 产物。该物质

与 474mg 按照类似方法制备的粗产物在微量 CH_2Cl_2 中混合, 经过硅胶色谱(8% MeOH 的 EtOAc 溶液), 得到黄色泡沫(1.59g)。该物质用 15ml CH_2Cl_2 迭代地稀释三次, 利用旋转蒸发法减压浓缩, 得到产物, 根据 ^1H NMR 的分析, 不含所有其他溶剂。该物质在 95℃ 真空中干燥 23.5 小时, 得到 1.36g 基本上不含溶剂的所需甲酰氨基丙醇 A-8 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, $\text{R}^{10}=\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) [1.45g, 收率 79% (补充调整)], 根据 HPLC 的分析, 纯度 >97%。利用分析型 HPLC 和 ^1H NMR 光谱类似地观察到类似于上述甲酰胺 A-8 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^7=-(\text{CH}_2)_3\text{OCHO}$, $\text{R}^{10}=\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) 的平衡形式(比例大约为 1:1)。 ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , integration

adjusted for ratio of forms) δ 8.12 (1H, d, $J = 12.3$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 5.75 (1H, s), 4.40-4.31 (1H, m), 3.65-3.62 (2H, m), 3.10-3.08 (4H, m), 0.50 (3H, s); 其它形式, 部分: 8.01 (1H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 5.39 (1H, s), 0.49 (3H, s)。分析计算值: $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$: C, 76.04; H, 8.61; N, 5.37。测定值: C, 75.95; H, 8.62; N, 5.38。MS m/z (相对强度) 516 (M^+ , 44), 387 (16), 320 (38), 161 (100)。

实施例 10 5'-酮基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷基]-3-酮[B-3 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]的合成

3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5 α -羟基-5'-酮基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]-螺[雌-9-烯-17 β ,2'-吡咯烷][B-2 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$)]

在 63ml 50% 含水乙醇与 32ml THF 中制备硝基酯 B-1 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$, $\text{R}=\text{CH}_3$) (3.13g, 5.10mmol) 的溶液。向其中加入 1.93g (73.4mmol) 氯化铵和 20g (306mmol) 锌粉。反应混合物在 70℃ 下加热 20 小时。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤液浓缩。粗产物经过硅胶色谱, 用 6:3:1 乙酸乙酯-己烷-甲醇洗脱, 得到 1.97g (收率 70%) 纯的 B-2 ($\text{R}^1=4\text{-(N-哌啶子基)-}$, $\text{R}^6=\text{R}^{12}=\text{H}$) IR (溶液, CDCl_3) 3495, 2995, 2855, 1685, 1506, 1438, 1384, 1226 cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, 2, $J =$

8.5 Hz, ArH), 6.83 (d, 2, $J = 8.8$ Hz, ArH), 5.57 (s, 1, NH), 4.39 (s, 1, C, OH), 4.25 (d, 1,

$J = 5.9$ Hz, C_{11 α} H), 3.98-4.02 (m, 4, (OCH₂)₂), 3.09 (m, 4, N(CH₂)₂), 0.42 (s, 3, C₁₈H).

5'-酮基-11 β -[4-(N-哌啶子基)苯基]-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷基]-3-酮[B-3 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁶=R¹²=H)]

向 120mg (0.23mmol) B-2 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁶=R¹²=H)和 2.5ml CH₂Cl₂ 的溶液中加入 0.1ml 水, 混合物冷却至 0℃。向该溶液中滴加约 0.5ml 三氟乙酸(TFA)。反应物在 0℃下搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠溶液终止反应, 用 CH₂Cl₂ 萃取。CH₂Cl₂ 层用水、然后用盐水洗涤, 经无水 MgSO₄ 干燥。干燥后的溶液然后过滤, 在真空下浓缩。粗产物经过硅胶色谱, 用 5:5:1 二氯甲烷-己烷-甲醇洗脱, 得到 79mg (收率 76%) 纯的 B-3 (R¹=4-(N-哌啶子基)-, R⁶=R¹²=H)。

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 6.99

(d, 2, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.64 (d, 2, $J = 8.8$ Hz, ArH), 5.79 (s, 1, NH), 5.77 (s, 1, C, H), 4.36 (d,

1, $J = 6.4$ Hz, C_{11 α} H), 3.12 (m, 4, N(CH₂)₂), 0.49 (s, 3, C₁₈H); 质谱, m/z (相对

强度) 484(75), 374 (5), 320(16), 213(6), 174(17), 161(100); 分析计算值: C₃₂H₄₆N₂O₃:

C, 79.30; H, 8.32; N, 5.78. 测定值: C, 79.12; H, 8.26; N, 5.72.

实施例 11 11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-1'-羟基-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷基]-3-酮[C-3 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H, R¹³=CH₃)]的合成

1',5 α -二羟基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-5'-甲基-螺[雌-9-烯-17 β ,2'-吡咯烷基][C-2 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H, R¹³=CH₃)]

向搅拌的 C-1 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H, R¹³=CH₃) (200mg, 0.38mmol)与 3.58mmol NaBH₃CN 在 4ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml AcOH。反应物在室温下搅拌 2 小时。用饱和 NH₄Cl 溶液终止反应, 用 CH₂Cl₂ 萃取。有机层用水、然后用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥。有机层过滤, 浓缩, 得到粗的 C-2 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H,

$R^{13}=CH_3$), 用在下一步前无需进一步纯化。

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (d, 2, $J = 8.7$

Hz, ArH), 6.64 (d, 2, $J = 8.7$ Hz, ArH), 4.35 (s, 1, C, OH), 4.19 (d, 1, $J = 6.2$ Hz, $C_{11\alpha}H$),

3.98-4.02 (m, 4, $(OCH_2)_2$), 2.88 (s, 6, $N(CH_3)_2$), 1.19 (d, 3, $J = 6.5$ Hz, $HONCHCH_3$), 0.62 (s,

3, $C_{18}H$).

11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-1'-羟基-5'-甲基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮[C-3 ($R^1=4-Me_2N-$, $R^6=R^{12}=H$, $R^{13}=CH_3$)]

向 200mg (0.38mmol) C-2 ($R^1=4-Me_2N-$, $R^6=R^{12}=H$, $R^{13}=CH_3$)和 2.0ml CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.1ml 水, 混合物冷却至 0℃。向冷却后的溶液中滴加约 0.5ml TFA。反应物在 0℃下搅拌 1 小时。然后用饱和碳酸氢钠溶液终止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取。 CH_2Cl_2 层用水、然后用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥。干燥后的溶液过滤, 在真空下浓缩。粗产物经过硅胶色谱, 用 3:1 乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 114mg (收率 65%) 纯的 C-3 ($R^1=4-Me_2N-$, $R^6=R^{12}=H$, $R^{13}=CH_3$)

1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ

7.02 (d, 2, $J = 8.6$ Hz, ArH), 6.65 (d, 2, $J = 8.7$ Hz, ArH), 5.74 (s, 1, C_4H), 4.30 (d, 1, $J = 6.8$

Hz, $C_{11\alpha}H$), 2.89 (s, 6, $N(CH_3)_2$), 1.19 (d, 3, $J = 6.4$ Hz, $HONCHCH_3$), 0.69 (s, 3, $C_{18}CH_3$);

质谱, m/z (相对强度) 459(8), 458(23), 442(31), 280(12), 134(100), 121(33),

96(7); 分析计算值: $C_{30}H_{40}N_2O_2 \cdot 0.25 H_2O$: C, 77.45; H, 8.83; N, 5.61. 测定值: C, 77.46;

H, 8.78; N, 6.02.

实施例 12 11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-1'-羟基-螺[雌-4,9-二烯-17 β ,2'-吡咯烷]-3-酮[C-3 ($R^1=4-Me_2N-$, $R^6=R^{12}=H$, $R^{13}=H$)]的合成

1',5 α -二羟基-11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-3,3-[1,2-亚乙基双(氧)]-螺[雌-9-烯-17 β ,2'-吡咯烷][C-2 ($R^1=4-Me_2N-$, $R^6=R^{12}=H$, $R^{13}=H$)]

向搅拌的 C-1 ($R^1=4-Me_2N-$, $R^6=R^{12}=H$, $R^{13}=CH_3$) (200mg, 0.39mmol)与 234mg (3.77mmol) $NaBH_3CN$ 在 5ml 甲醇中的溶液中加入 0.5ml AcOH。在室温下搅拌 2 小时后, 用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应, 用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用水、然后用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4

干燥。有机层过滤，浓缩，得到粗产物，用在下一步前无需进一步纯化。¹H NMR (250 MHz,

CDCl₃) δ 7.04 (d, 2, J = 8.7 Hz, ArH), 6.64 (d, 2, J = 8.8 Hz, ArH), 4.37 (s, 1, C₅ OH), 4.16

(d, 1, J = 7.4 Hz, C_{11α} H), 3.92-4.02 (m, 4, (OCH₂)₂), 2.90 (s, 6, N(CH₃)₂), 0.64 (s, 3, C₁₈ H).

11β-[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-1'-羟基-螺[雌-4,9-二烯-17β,2'-吡咯烷]-3-酮[C-3 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H, R¹³=H)]

向 200mg (0.39mmol) C-2 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H, R¹³=H)和 5.0ml CH₂Cl₂ 的溶液中加入 0.1ml 水，混合物冷却至 0℃。向冷却后的溶液中滴加约 0.5ml TFA。在 0℃下搅拌 1 小时后，用饱和碳酸氢钠溶液终止反应，用 CH₂Cl₂ 萃取。CH₂Cl₂ 层用水、然后用盐水洗涤，经无水 Na₂SO₄ 干燥。干燥后的溶液过滤，在真空下浓缩。粗产物经过硅胶色谱，用 3:1 乙酸乙酯-己烷洗脱，得到 115mg (收率 65%) 纯的 C-3 (R¹=4-Me₂N-, R⁶=R¹²=H, R¹³=H)

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, 2, J = 8.7 Hz, ArH), 6.65 (d, 2, J =

8.8 Hz, ArH), 5.75 (s, 1, C₄ H), 4.29 (d, 1, J = 6.7 Hz, C_{11α} H), 2.91 (s, 6, N(CH₃)₂), 0.66 (s, 3,

C₁₈ H); 质谱, m/z (相对强度) 446(11), 428(66), 347(82), 280(27), 226(31).

134(80), 121(87), 96(100), 83(42); 分析计算值: C₂₉H₃₈N₂O₂ • 0.25 H₂O: C, 77.44; H, 8.84; N, 5.84. 测定值: C, 77.20; H, 8.60; N, 6.21.

利用体外和体内试验检查本发明化合物的生物学活性。

受体结合:

按照标准操作测定化合物对人孕酮激素受体的亲合性，方法类似于 Horwitz 等《细胞》28: 633-42 (1982)和 Mockus 等《内分泌学》110: 1564-71 (1982)所述。从人 T-47D 乳腺细胞的胞质溶胶中得到受体，使用 [³H]-R5020 作为放射性配体。利用 Dounce 研棒 A 将 T47D 细胞在 TEDG 缓冲液(10mM Tris, 1.5mM EDTA, 1mM 二硫苏糖醇, 1mM 钼酸钠, 10%甘油)中匀浆(1 百万个/ml)，匀浆物在 34000 x g 下离心 1 小时。上清液在 -80℃ 下贮藏。将受体试剂试样与供试化合物、0.4nM [³H]-R5020 和 TEDG 缓冲液混合，最终体积为 150μL，在 4℃ 微量滴定板中培养 4 小时。培养结束时，向培养物中加入 40μL 40%

聚乙二醇和 15 μ L 1%人 γ 球蛋白, 利用 TomTec 收获器将每孔内容物收获到双倍厚的 B 滤垫(Wallac LKB)上。在干燥的滤垫上盖一层 Meltlux 闪烁蜡膜, 在闪烁计数器中计数滤垫, 以测定对 [3 H]-R5020 结合的抑制作用。数据以 IC₅₀ 值表示, 即抑制 50%放射性配体结合的化合物浓度。

表 1 显示本发明化合物与孕酮受体强烈地结合, 但是亲合性的程度不同。

也进行了动物试验, 进一步鉴定本发明化合物的生物学活性。

体内促孕和抗促孕活性的测定:

利用 McGinty 试验 (单独的供试化合物, McGinty 等《内分泌学》24: 829-832 (1939)的操作) 或反 McGinty 试验 (供试化合物加孕酮, Tamara 等《日本生育与不育杂志》24: 48-81 (1979)的操作), 测定对兔子的促孕活性和抗促孕活性。结果按照 McPhail 的方法 (McPhail《生理学杂志》83: 146 (1934))进行评分。这些是本领域技术人员熟知的标准操作。这些测定的结果显示在表 2 (促效活性) 和 3 (拮抗活性) 中。所示大多数化合物表现抗促孕活性。某些化合物对该配体是极为有效的。例如, 化合物 I ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $X=\text{O}$, $R^6=R^8=R^{12}=\text{H}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC}$, $R^9=\text{CHO}$) 和 I ($R^1=4\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, $X=\text{O}$, $R^6=R^8=R^{12}=\text{H}$, $R^7=\text{CH}_3\text{CC}$, $R^9=\text{OH}$) 在反 McGinty 测定中完全有效地阻滞孕酮的作用, 剂量仅为 0.3 μ g (表 3)。不过, 后者化合物也表现一定的促孕 (促效) 活性 (表 2), 在 McGinty 测定中的剂量较高, 在反 McGinty 测定中的剂量最高。因此在本发明化合物中可以发现不同的促效与拮抗活性。

抗雌激素活性:

某些化合物表现非竞争性抗雌激素活性, 据报道这属于米非司酮的活性类型, 例如 Wolf 等《生育与不育》52: 1055-1060 (1989)。令人惊奇的是, 它们表现该活性与它们不具有 17 β -羟基取代特征是没有关系的, 而米非司酮和雌二醇等雌激素都具有该特征, 相反, 它们具有 17 β -氮取代基。因此, 若将 11 β -[4-(N,N-二甲氨基)苯基]-

17 β -(N-甲酰氨基)-17 α -(1-丙炔基)雌-4,9-二烯-3-酮以 10mg/天对未成熟的母兔口服给药,同时给以 5 μ g 雌二醇每天,然后摘除子宫称重,从没有雌二醇给药的 216.7 ± 37.2 (S.E.) mg 增至单用雌二醇给药的 1337 ± 105 mg 的子宫重量减至 716 ± 96.6 mg.

表 1: 受体结合亲合性

相对结合亲合性										
										hPR
结构	R ¹	R ¹²	X	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹³	R ¹⁴	IC ₅₀ (nM)
孕酮										
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	OH	-	-	3.3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	CH ₃	OH	-	-	14.3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	H	-	-	7.1
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	CH ₃ C(=O)	-	-	8.3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	HC(=O)	-	-	1.3
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	CH ₃ C(=O)	-	-	0.7
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	CH ₃	H	5.2
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	H	H	3.5

表 2: 促孕活性

McGinty 测定										剂量(微克)		
(促效)										0.3	3	30
结构	R ¹	R ¹²	X	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹³	R ¹⁴	McPhail 指数		
赋形剂										0		
孕酮										2.45 ±0.14		
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	OH	-	-	0 ± 0	0 ± 0	0.7 ± 0.0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	CH ₃	OH	-	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	H	-	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	CH ₃ C(=O)	-	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	HC(=O)	-	-	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	CH ₃	H	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
II	4-Me ₂ N	H	O	H	-	H	OH	H	H	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

表 3: 抗促孕活性

反 McGinty 测										剂量(微克)		
定(拮抗)										0.3	3	30
结构	R ¹	R ¹²	X	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹³	R ¹⁴	McPhail 指数		
赋形剂										0		
RJW 1719										2.45±0.14		
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	OH	-	-	0±0	0±0	2.5±0.4
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	CH ₃	OH	-	-	2.0±0.2	0±0	0±0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	H	-	-	1.6±0.3	0.2±0.1	0±0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	CH ₃ C(=O)	-	-	1.8±0.3	0.1±0.1	0±0
I	4-Me ₂ N	H	O	H	-CC-CH ₃	H	HC(=O)	-	-	0±0	0±0	0±0
II	4-Me ₂ N	H	O	H	.	H	OH	CH ₃	H	2.1±0.3	2.4±0.4	0.7±0.4
II	4-Me ₂ N	H	O	H	.	H	OH	H	H	2.7±0.0	2.3±0.5	0.07±0.07

显然，按照上述教导，本发明的大量修改和变更都是可能的。因此不言而喻的是，在所附权利要求的范围内，本发明可以以不同于说明书具体描述的方式实施。

图 1

流程图 A

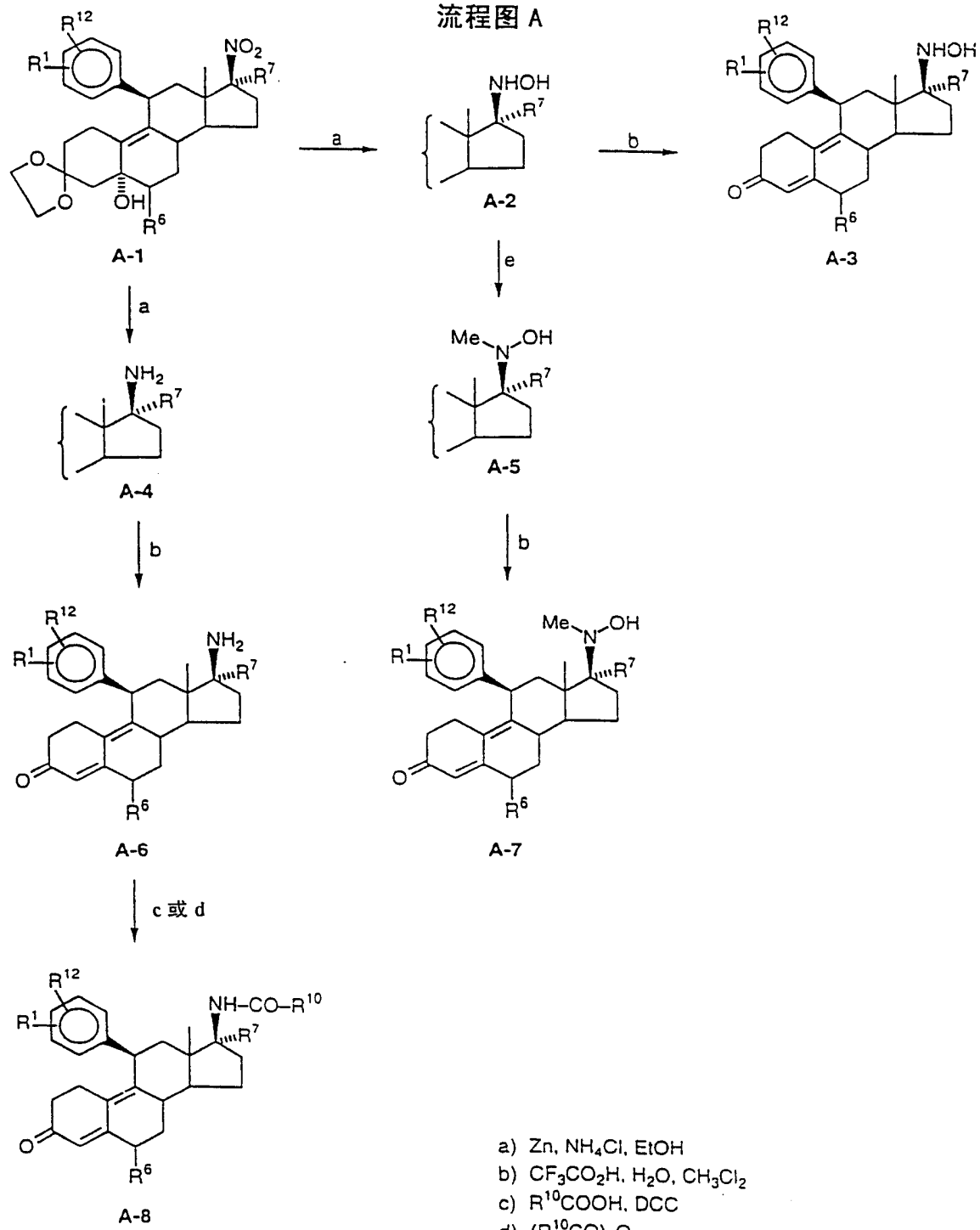
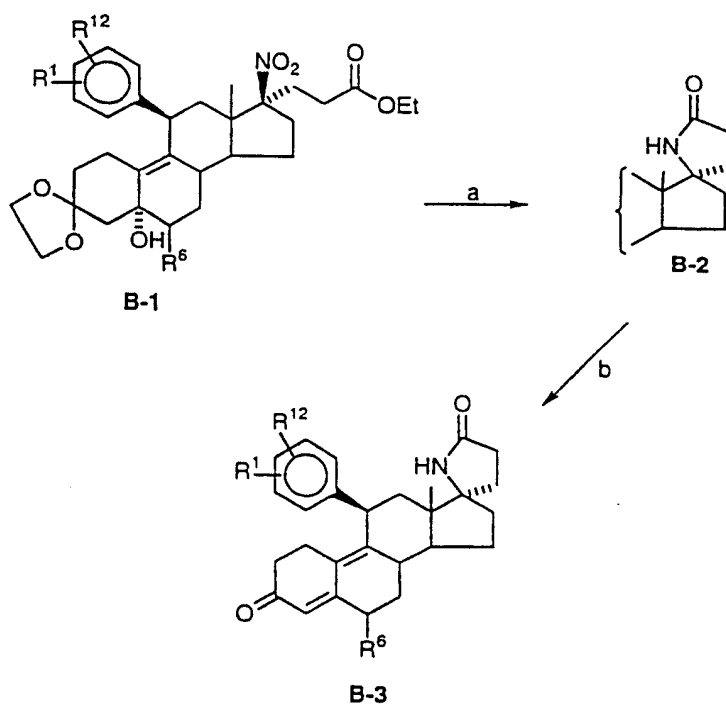


图 2

流程图 B

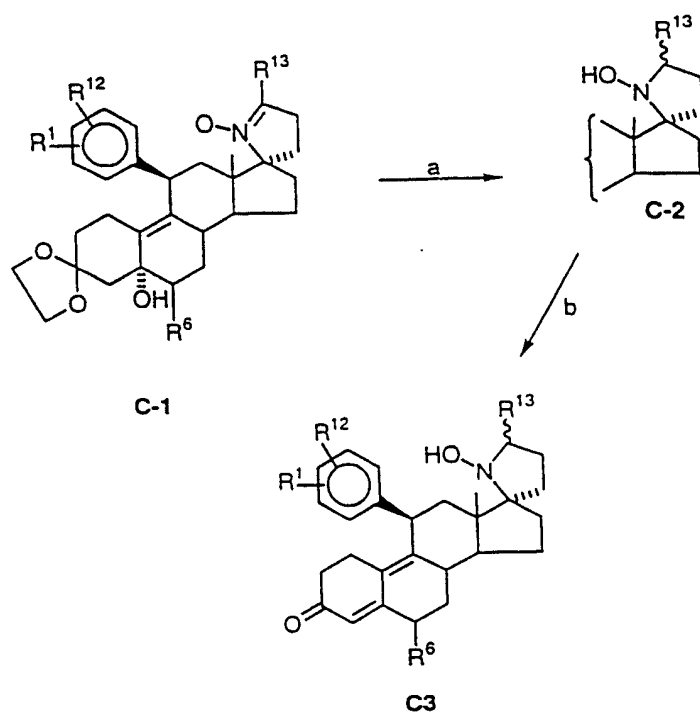


a) $Zn, EtOH, NH_4Cl$

b) CF_3COOH, H_2O, CH_2Cl_2

图 3

流程图 C

a) $NaBH_4$ b) CF_3COOH , H_2O , CH_2Cl_2