(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201008570 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：098124460 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 07 月 20 日

(51)Int. Cl.： ***A61K31/58 (2006.01)*** ***C07J51/00 (2006.01)***
A61P15/18 (2006.01) *A61P15/02 (2006.01)*
A61P15/12 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/24 歐洲專利局 08161108.9

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)
德國

(72)發明人：布魯尼 賽斯頓 BLUME, THORSTEN (DE)；海德曼 戴特 HELDMANN, DIETER (DE)；史奇米 諾伯特 SCHMEES, NORBERT (DE)；歐特 克利斯汀 OTTO, CHRISTIANE (DE)；維特曼登 提姆 WINTERMANTEL, TIM (DE)；庫恩凱 喬琪 KUHNKE, JOACHIM (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 65 頁

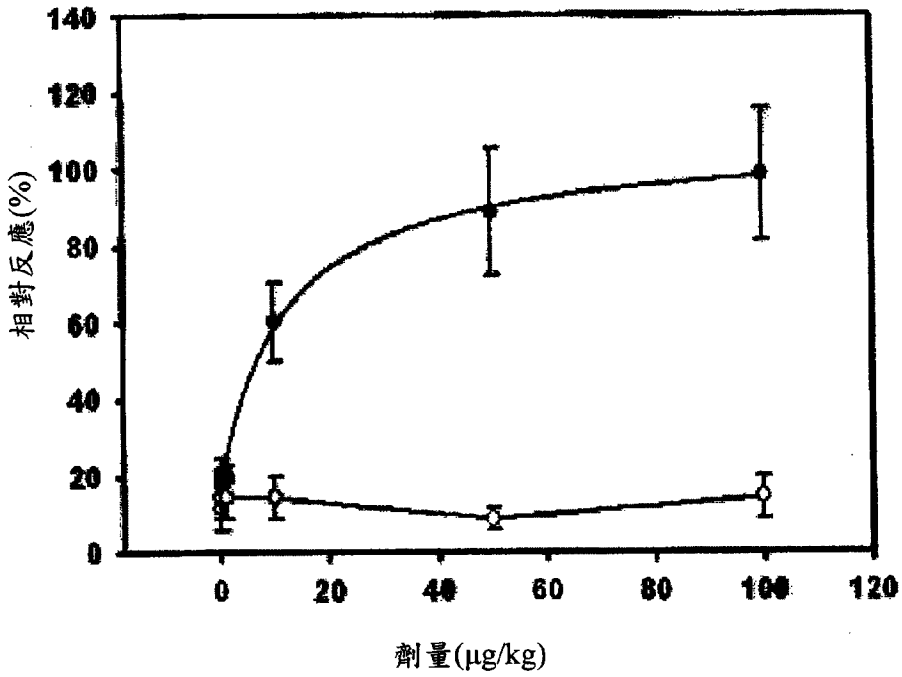
(54)名稱

包含酚A環生物電等排體之雌三烯衍生物

ESTRATRIENE DERIVATIVES COMPRISING HETEROCYCLIC BIOISOSTERES FOR THE PHENOLIC A-RING

(57)摘要

本發明係關於新穎吡唑并-雌三烯及三唑并-雌三烯衍生物，含有其之醫藥組合物，及其在治療或預防以下由雌激素(estrogen)受體介導之病症及疾病中之用途：例如熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病、腦血管疾病、激素敏感性癌及增生(包括女性乳房、子宮內膜、及子宮頸及男性前列腺之組織)、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、骨關節炎；及其單獨作為避孕藥劑或與孕激素(progestogen)或孕激素拮抗劑組合作為避孕藥劑之用途。本發明化合物係選擇性雌激素受體調節劑。


140
120
100
80
60
40
20
0
相對反應(%)
0
20
40
60
80
100
120
劑量(μg/kg)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201008570 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：098124460 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 07 月 20 日

(51)Int. Cl.： ***A61K31/58 (2006.01)*** ***C07J51/00 (2006.01)***
A61P15/18 (2006.01) *A61P15/02 (2006.01)*
A61P15/12 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/24 歐洲專利局 08161108.9

(71)申請人：拜耳先靈製藥公司 (德國) BAYER SCHERING PHARMA AG (DE)
德國

(72)發明人：布魯尼 賽斯頓 BLUME, THORSTEN (DE)；海德曼 戴特 HELDMANN, DIETER (DE)；史奇米 諾伯特 SCHMEES, NORBERT (DE)；歐特 克利斯汀 OTTO, CHRISTIANE (DE)；維特曼登 提姆 WINTERMANTEL, TIM (DE)；庫恩凱 喬琪 KUHNKE, JOACHIM (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：3 共 65 頁

(54)名稱

包含酚A環生物電等排體之雌三烯衍生物

ESTRATRIENE DERIVATIVES COMPRISING HETEROCYCLIC BIOISOSTERES FOR THE PHENOLIC A-RING

(57)摘要

本發明係關於新穎吡唑并-雌三烯及三唑并-雌三烯衍生物，含有其之醫藥組合物，及其在治療或預防以下由雌激素(estrogen)受體介導之病症及疾病中之用途：例如熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病、腦血管疾病、激素敏感性癌及增生(包括女性乳房、子宮內膜、及子宮頸及男性前列腺之組織)、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、骨關節炎；及其單獨作為避孕藥劑或與孕激素(progestogen)或孕激素拮抗劑組合作為避孕藥劑之用途。本發明化合物係選擇性雌激素受體調節劑。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎吡唑并-雌三烯及三唑并-雌三烯衍生物、含有其之醫藥組合物及其在治療或預防以下藉由雌激素受體介導之病症及疾病中之用途：例如熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病、腦血管疾病、激素敏感性癌及增生(包括女性乳房、子宮內膜、及子宮頸及男性前列腺之組織)、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、骨關節炎；及其單獨作為避孕藥劑或與孕激素或孕激素拮抗劑組合作為避孕藥劑之用途。本發明化合物係選擇性雌激素受體調節劑。

【先前技術】

雌激素係一類對生殖過程及對子宮、乳房之發育及與青春期有關之其他身體變化非常重要的雌性激素。雌激素對整個女性身體之各組織均具有作用，其不僅對彼等與生殖過程有關之組織(例如子宮、乳房、及外生殖器)具有作用，且亦對中樞神經系統、骨、肝、皮膚、及泌尿道中之組織具有作用。卵巢產生女性身體中之大部分雌激素。

內源性雌激素(例如17β-雌二醇及雌酮)在雌性性器官、乳腺、及其他性徵之發育及維持中起著重要作用。除作為雌性激素之作用外，雌激素亦與雌性及雄性二者中之諸多其他組織(例如心血管系統、中樞神經系統、及骨骼)之生長及功能有關。雌激素在雌性生殖系統發育中之重要性促

使人們研發出諸多與雌激素受體相互作用之化合物，例如避孕藥及治療乳癌之藥劑。

人們研發組合口服避孕藥丸(COCP)藉由抑制促性腺素釋放來防止排卵。作為主要的作用機制，組合激素避孕藥(包括COCP)可抑制卵泡發育及防止排卵(Trussell, James (2007). 「Contraceptive Efficacy」, in Hatcher, Robert A. 等人：*Contraceptive Technology*，第19版(修訂)，New York: Ardent Media.；Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). 「Oral Contraception」, *A Clinical Guide for Contraception*，第4版，Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins，第21-138頁；Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). 「Estrogens and Progestins」 in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L.(編輯)：*Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第11版，New York：McGraw-Hill，第1541-1571頁；Glasier, Anna (2006). 「Contraception」, in DeGroot, Leslie J.; Jameson, J. Larry(編輯)：*Endocrinology*，第5版，Philadelphia：Elsevier Saunders，第2993-3003頁；Rivera R, Yacobson I, Grimes D (1999). 「The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices」. *Am J Obstet Gynecol* 181 (5 Pt 1): 1263-9)。

助孕素負反饋可降低下丘腦釋放促性腺素-釋放激素(GnRH)之脈衝頻率，此可降低促卵泡激素(FSH)並顯著降

低垂體前葉之促黃體生成激素(LH)釋放。FSH濃度降低可抑制卵泡發育，從而防止雌二醇濃度增加。助孕素負反饋及對LH釋放之雌激素正反饋的缺乏可防止出現中期LH峰。抑制卵泡發育及缺乏LH峰可防止排卵(Trussell, James (2007). 「Contraceptive Efficacy」, in Hatcher, Robert A. 等人：*Contraceptive Technology*，第19版(修訂)，New York：Ardent Media.；Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). 「Oral Contraception」, *A Clinical Guide for Contraception*，第4版，Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins，第21-138頁；Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006). 「Estrogens and Progestins」, in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L(編輯)：*Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第11版，New York：McGraw-Hill，第1541-1571頁)。

儘管最初將雌激素納入口服避孕藥中係為了更好地控制週期(以穩定子宮內膜並藉此降低穿破性出血之發生率)，但亦發現其可抑制卵泡發育且有助於防止排卵。對垂體前葉之雌激素負反饋可極大地降低FSH之釋放，此可抑制卵泡發育並有助於防止排卵(Trussell, James (2007). 「Contraceptive Efficacy」, in Hatcher, Robert A.等人：*Contraceptive Technology*，第19版(修訂)，New York：Ardent Media.；Speroff, Leon; Darney, Philip D. (2005). 「Oral Contraception」, *A Clinical Guide for Contraception*，

第4版，Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins，第21-138頁；Loose, Davis S.; Stancel, George M. (2006).「Estrogens and Progestins」, in Brunton, Laurence L.; Lazo, John S.; Parker, Keith L(編輯)：*Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第11版，New York：McGraw-Hill，第1541-1571頁)。

儘管口服避孕藥高度有效，但其應用與令人不快之副作用(例如噁心、抑鬱症、體重增長、及頭痛)及長時間嚴重疾病(例如血栓栓塞、中風、心肌梗塞、肝腺瘤、膽囊疾病、及高血壓)風險之增加有關聯。亦會頻繁發生出血不規律(例如穿破性出血、點滴出血、及閉經)。當單獨投與孕激素時，其可引起月經模式變化之發生率增加，尤其可引起月經出血量及持續時間顯著增加。

人們發現雌激素受體β(ER β)為雌激素受體之第二亞型(Kuiper等人，(1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay等人，(1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365)。人們正全力以赴來研究若干組織中ER α及ER β之分佈。

雌激素受體α (ER α)在下丘腦中突出至GnRH陽性神經元之神經元中表現且介導形成排卵前LH峰之雌二醇正反饋需要此雌激素受體α。另一方面，在介導導致抑制LH/FSH分泌之雌二醇負反饋中涉及垂體及下丘腦中之雌激素受體α。雌激素受體α激活對於諸如子宮及下丘腦等某些生殖器

官中黃體酮受體表現之誘導而言非常重要。換言之，雌激素受體激活係孕激素作用之前提。雌激素受體α介導子宮(刺激上皮細胞增殖)、乳腺(刺激上皮細胞增殖)、骨(防止成骨細胞凋亡)及腦(防止熱潮紅)中之雌激素反應。組合口服避孕中雌激素組份之主要作用係維持無藥丸日期間之規律出血模式。避孕功能即抑制排卵主要由促孕組份介導。然而，抑制排卵會抑制內源性雌二醇濃度，此可在年輕女性中引起熱潮紅及骨質損失。在組合口服避孕中添加雌激素可預防該等症狀。此外，需要雌激素組份以誘導黃體酮受體並使促孕組份能夠產生避孕作用。換言之，若不添加雌激素，則將需要更高劑量之孕激素來誘導抑制排卵。

人們將精力主要集中於治療及預防絕經後病況(例如骨質疏鬆症、冠狀動脈疾病、抑鬱症及阿滋海默氏(Alzheimer)病)之選擇性雌激素受體調節劑上。

絕經定義為因卵巢卵泡功能喪失及雌激素產生幾乎終止所致之月經永久停止。絕經之中年過渡期之特徵為雌激素降低，引起血管運動系統、泌尿生殖系統、心血管系統、及骨骼系統及中樞神經系統之短期及長期症狀，例如熱潮紅、泌尿生殖系統萎縮、心血管疾病風險增加、骨質疏鬆症、認知及心理缺陷(包括認知病症及阿滋海默氏病(AD)之風險增加)。所有該等絕經症狀皆可用雌激素成功地治療。因為雌二醇可刺激子宮上皮細胞增殖並因此增加子宮內膜癌之風險，故仍具有子宮之絕經後女性需要添加孕激素。孕激素可抑制雌二醇激活之子宮上皮細胞增殖。

所有女性中75%經歷一些與絕經開始有關之血管運動症狀的發作，例如身體出汗及熱潮紅。該等病狀可開始於絕經前數年，在一些女性中可持續10年以上，其相對恆定或瞬時發作而無明確引發原因。

與絕經開始有關涉及陰道之泌尿生殖症狀包括乾燥感、灼熱、瘙癢、性交期間疼痛、淺表出血及溢液、以及萎縮及狹窄。涉及泌尿道之症狀包括排尿期間灼熱感、尿頻尿急、復發性泌尿道感染、及尿失禁。已報導該等症狀在所有接近絕經期之女性中有高達50%發生且在絕經後數年發生更為頻繁。若不治療，則問題可能永久存在。心臟病發作及中風係老年女性發病及死亡的主要原因。女性由該等疾病發病在絕經後迅速增加。過早絕經之女性比年齡相仿之行經女性患冠心病之風險更大。血清雌激素之存在對血清脂質具有正面作用。該激素可促進血管之血管擴張，並增進新血管的形成。因此，絕經後女性中血清雌激素濃度降低可導致不利的心血管作用。另外，理論上血液凝固能力之差異可解釋所觀察到的絕經前後心臟病發作之差異。

在精細調節之骨細胞間相互作用中，骨骼處於一個骨退化及再生之連續過程中。該等細胞直接受到雌激素影響。雌激素缺乏可導致骨結構損失及骨強度降低。在緊隨絕經後之一年期間骨質量之快速損失可導致絕經後骨質疏鬆症及骨折風險增加。

雌激素缺乏亦係中樞神經系統退化性變化的原因之一且可導致阿滋海默氏病及認知衰退。最近證據表明雌激素、

絕經及認知之間存在關聯。更具體而言，已報導在女性中雌激素替代療法及雌激素之應用可預防阿滋海默氏病發生及改善認知功能。

激素替代療法(HRT)-更具體而言雌激素替代療法(ERT)通常被作為處方開列以解決與絕經有關之醫學問題，且亦用以以預防性及治療性方式幫助阻止骨質疏鬆症及原發性心血管併發症(例如冠狀動脈疾病)。因此，將HRT視為一種延長絕經後女性之平均壽命及提供較佳生活品質之醫學療法。

ERT可有效減輕更年期症狀及泌尿生殖症狀且已在預防及治療絕經後女性之心臟病中顯示出顯著益處。臨床報導已顯示，與未接受ERT之相似人群相比，ERT可降低接受ERT之人群中之心臟病發作率及死亡率。在絕經後立即開始ERT亦可幫助將骨質量維持數年。受控研究已顯示用ERT實施之治療即便對高達75歲年齡之較年長女性亦具有積極作用。

然而，如上文所述，存在眾多與ERT有關可降低患者依從性之不期望作用。靜脈血栓栓塞、膽囊疾病、月經恢復、乳痛症及發生子宮癌及/或乳房癌風險之可能增加係與ERT有關之風險。開列ERT處方之女性中有高達30%未完成處方治療，且停用率在38%與70%之間，其中安全擔憂及不利作用(胃氣脹及突破性出血)係停用之最重要的原因。

WO 2004/005314闡述了新穎雌三烯并[3.2-b]/[3,4-c]吡

咯衍生物、含其之醫藥組合物及其在治療或預防以下藉由雌激素受體介導之病症及疾病中之用途：例如熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病、腦血管疾病、激素敏感性癌及增生(包括女性乳房、子宮內膜、及子宮頸及男性前列腺之組織)、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、骨關節炎；以及單獨作為避孕藥劑或與孕激素或孕激素拮抗劑組合作為避孕藥劑之用途。所主張之化合物係選擇性雌激素受體調節劑，但係相對較弱之雌激素受體配體。

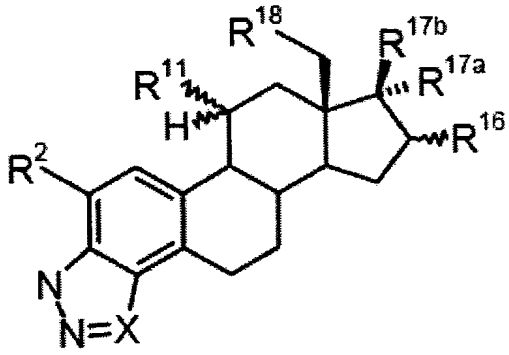
WO 2007/089291揭示了非類固醇吡唑衍生物，其可用於治療或預防多種與雌激素功能有關之病況，尤其可用於在有需要之哺乳動物中引發雌激素受體調節作用。所闡述之化合物亦係相對較弱之雌激素受體激動劑。

就組合避孕而言，炔雌醇係現行市場標準。然而，投與炔雌醇與靜脈血栓栓塞之風險增加及個體內及個體間生物利用性之高度差異有關聯。

【發明內容】

因此，本發明之目的係提供作為雌激素受體激動劑之其他化合物。該等化合物應具有至少與炔雌醇相當之口服生物利用性。

該目的係根據本發明藉由提供通式(I)化合物來達成



(I)

其中

X　係選自由氮及CR^a組成之群，其中

R^a　代表氫、C_{1-3}烷基、p=1-3之C_pF_{2p+1}基團，

R^2　代表氫原子、鹵素原子、C_{1-3}烷基或三氟甲基，

R^{11}　係選自氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基及C_{1-3}烷氧基之群，

R^{16}　係選自由氫、羥基、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基及三氟甲基組成之群，

R^{17a}及R^{17b}　代表氫原子、羥基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{2-3}烯基、視情況經取代之C_{2-3}炔基、鹵素原子、基團-$OCOR^b$，其中

R^b　代表n=2或3之基團-$(CH_2)_nCOOH$、或C_{1-5}烷基，前提為若R^{17a}代表羥基，則R^{17b}代表氫原子或視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{2-3}烯基或基團-$OCOR^b$，其中R^b之定義係如上文所述，且反之亦然，或

R^{17a}及R^{17b}　一起代表氧原子，

且

R^{18} 代表氫原子或甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物表現與炔雌醇相當之口服生物利用性。

另外，與現行市場標準炔雌醇相比，本發明化合物亦可相當大地降低肝雌激素活性。

較佳地，本發明化合物對子宮、骨及腦以及乳房中之雌激素受體(ER)展現出類似於炔雌醇及雌二醇的激動活性。因此，其適用於口服避孕。

因此，本發明化合物用於單獨避孕或與另外活性成份組合避孕之用途係本發明之一個實施例。

子宮中之ER激動活性可充分控制出血，此對於避孕方法而言係所期望的。

骨及腦中之ER激動活性較佳用以防止正在採用組合口服避孕之年輕女性發生骨質損失及熱潮紅。

另外，本發明化合物適用於治療及預防全身雌激素濃度降低。較佳地，本發明化合物適用於ERT，尤其適用於治療及預防血管運動病症、泌尿生殖病症及認知病症。

本發明闡釋包含至少一種式(I)中所述之化合物及視情況至少一種醫藥上適宜之賦形劑及/或載劑的醫藥組合物。本發明之又一實施例係包含通式I化合物及視情況至少一種另外活性成份之醫藥組合物。根據本發明，另外活性成份係SERM(選擇性雌激素受體調節劑)或SERD(選擇性雌激素受體去穩定劑)或孕激素。

本發明闡釋藉由將上述任一化合物與醫藥上可接受之載

劑混合而製成之醫藥組合物。本發明闡釋製造醫藥組合物之方法，其包含將上述任一化合物與醫藥上可接受之載劑混合。

舉例說明本發明係治療有需要之個體中藉由一或多種雌激素受體介導之病症之方法，其包含向該個體投與治療有效量之上述任一化合物或醫藥組合物。

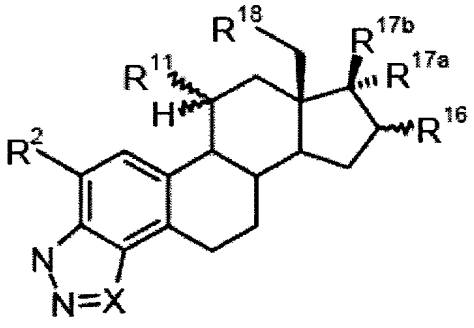
本發明闡釋一種避孕方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所述任一化合物及孕激素之綜合療法。可用於此綜合療法之孕激素係黃體酮、曲美孕酮(trimegestone)、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸環丙孕酮、乙酸氯地孕酮、乙酸烯諾孕酮(nestorone)、左炔諾孕酮、諾孕酮、去氧孕烯、依託孕烯(etonogestrel)(3-酮基去氧孕烯)、乙酸諾美孕酮(NOMAC)、乙酸諾塞甾酮(NETA)、屈螺酮(drospirenone)、孕二烯酮、地諾孕素(dienogest)、乙酸炔諾酮、達那唑(danazole)、炔諾孕酮、及他那普戈特(tanaproget)。

本發明之另一實例係本文所述之任一化合物在製備用以治療下述病症之藥劑中之用途：(a)熱潮紅，(b)陰道乾燥，(c)骨質減少，(d)骨質疏鬆症，(e)高血脂症，(f)認識功能喪失，(g)退化性腦病症，(h)心血管疾病，(i)腦血管疾病，(j)乳癌，(k)子宮內膜癌，(l)子宮頸癌，(m)前列腺癌，(n)良性前列腺增生，(o)子宮內膜異位症，(p)子宮肌瘤，(q)骨關節炎；以及(r)使有需要之個體避孕之用途。就該等適應症而言，本發明化合物亦可與任一給定的選擇

性雌激素受體去穩定劑(SERD)或選擇性雌激素受體調節劑(SERM)或與孕激素組合使用。

適於在此方面與本發明化合物組合者係(例如)如下所示：氟維司群(fulvestrant)及WO 98/007740、WO 03/045971及WO 01/00652中所主張之化合物(SERD)以及他莫昔芬(Tamoxifen)、雷洛昔芬(Raloxifen)、巴澤昔芬(Bazedoxifene)、阿佐昔芬(Arzoxifene)、阿佐昔芬(Lasofoxifene)、氯米芬(Clomiphene)、奧美昔芬(Ormeloxifene)、左美洛昔芬(Levormeloxifene)、托瑞米芬(Toremifene)、奧培米芬(Ospemifene)、TAS-108、PSK-3471、CHF-4227、GSK-2329802、LY-2066948及WO 01/68634及WO 03/033461中所主張之化合物(SERM)以及黃體酮、曲美孕酮、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸環丙孕酮、乙酸氯地孕酮、奈斯托酮、左炔諾孕酮、諾孕酮、去氧孕烯、依託孕烯(3-酮基去氧孕烯)、乙酸諾美孕酮(NOMAC)、乙酸諾塞甾酮(NETA)、屈螺酮、孕二烯酮、地諾孕素、乙酸炔諾酮、達那唑、炔諾孕酮、及他那普戈特(孕激素)。

本發明較佳係關於式(I)化合物



(I)

其中X、R^2、R^{11}、R^{16}、R^{17a}及R^{17b}係如本文所定義。

如上所述，本發明化合物係雌激素受體α之調節劑且因此可用於治療及預防與雌激素耗盡有關之病症，包括(但不限於)熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病及腦血管疾病；用於治療激素敏感性癌及增生(包括女性乳房、子宮內膜、及子宮頸及男性前列腺之組織)；用於治療及預防子宮內膜異位症、子宮肌瘤、及骨關節炎。

本發明化合物尤其適宜單獨或與孕激素組合用作避孕藥劑。有用孕激素之實例係如上文所述。

【實施方式】

通式(I)之本發明化合物之取代基(定義為基團)在每一情形下皆可具有下述含義：

C_{1-3}-及C_{1-5}烷基意指不具支鏈或視情況具支鏈烷基。其實例係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正第三丁基、異第三丁基、正戊基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基。

在R^{17a}及R^b之含義中，甲基較佳。

在R^{17a}之含義中，視情況經取代之C_{1-3}烷基意指甲基、乙基、丙基及異丙基。

烯基意指不具支鏈或視情況具支鏈烯基。C_{2-3}烯基在本發明上下文中之含義之實例係乙烯基、丙烯基及烯丙基。乙烯基較佳。

炔基意指不具支鏈或視情況具支鏈炔基。C_{2-3}炔基意欲為(例如)乙炔基、丙炔基，但較佳地為乙炔基。

就C_pF_{2p+1}之含義而言，經部分或完全氟化之C_{1-3}氟化烷基適宜，具體而言三氟甲基適宜。

鹵素原子可係氟、氯、溴或碘原子。此處氟較佳。

就本發明化合物而言，各R^{11}以及R^{16}取代基可呈α-或β-取向。

就組合口服避孕而言，任一本文所述化合物必須與諸如下述等孕激素組合：黃體酮、曲美孕酮、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸環丙孕酮、乙酸氯地孕酮、奈斯托酮、左炔諾孕酮、諾孕酮、去氧孕烯、依託孕烯(3-酮基去氧孕烯)、乙酸諾美孕酮(NOMAC)、乙酸諾塞甾酮(NETA)、屈螺酮、孕二烯酮、地諾孕素、乙酸炔諾酮、達那唑、炔諾孕酮、及他那普戈特。

本文所用術語「藉由雌激素受體調節或介導之疾病或病症」應意指藉由雌激素受體α介導之任何疾病或病症、藉由雌激素受體β介導之任何疾病或病症或藉由雌激素受體α及β二者介導之任何疾病或病症。舉例而言，熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦病症、心血管疾病、腦血管疾病、乳癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、骨關節炎及避孕。

本文所用術語「退化性腦疾病」將包括認知病症、癡呆(不論任何潛在原因)及阿滋海默氏病。本文所用術語「心血管疾病」應包括高血脂濃度、冠狀動脈硬化及冠心病。

本文所用術語「腦血管疾病」將包括局部腦血流異常及

缺血性腦損傷。

本文所用術語「個體」係指作為治療、觀察或實驗之目標的動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類。本文所用術語「治療有效量」意指研究者、獸醫師、醫師或其他臨床醫師所尋求的引起組織系統、動物或人類中之生物或醫學反應的活性化合物或醫藥試劑之量，該反應包括所治療疾病或病症之症狀的緩和。其中本發明係關於包含投與一或多種式(I)化合物及孕激素之綜合療法，「治療有效量」意指組合效應可引起所期望生物或醫學反應的一起投用之試劑組合之量。舉例而言，包含式(I)化合物及孕激素或SERM或SERD投與之綜合療法的治療有效量可係式(I)化合物之量及孕激素、SERM或SERD之量，其在一同或依次服用時可具有治療有效之組合效應。此外，熟習此項技術者應瞭解在採用治療有效量之綜合療法之情形中，如上述實例中所示，式I化合物之量及/或孕激素或SERM或SERD之量可個別為或不為治療有效的。

本文所用術語「綜合療法」意指藉由投與一或多種式(I)化合物及孕激素或SERM或SERD來對有需要之個體實施治療，其中式(I)化合物及孕激素、SERM或SERD係藉由任何適宜手段同時、依次、分開或以單一醫藥調配物投與。當以分開劑型投與式(I)化合物及孕激素、SERM或SERD時，各化合物每日所投與劑量量可相同或不同。可經由相同或不同的投與途徑來投與式(I)化合物及孕激素、SERM或SERD。適宜投與方法之實例包括(但不限於)經口、靜脈內

(iv.)、肌內(im.)、皮下(sc.)、經皮、及經直腸。亦可將化合物直接投與神經系統，包括(但不限於)經由使用或不使用幫浦裝置之顱內或脊柱內針及/或導管遞送之大腦內、心室內、腦室內、鞘內、及腦池內、脊柱內及/或脊柱旁(pert-spinal)投與途徑。式(I)化合物及孕激素或SERM或SERD可根據同時或交替投與方案在療法過程期間之相同或不同時間以分開或單一形式並行投與。

本文所用術語「組合物」意欲涵蓋包含規定量的規定成份之產品以及可自規定量的規定成份之組合直接或間接產生之任何產品。

就醫學中之用途而言，本發明化合物之鹽係指無毒的「醫藥上可接受之鹽。」然而，其他鹽亦可用於製備本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽。該等化合物之適宜醫藥上可接受之鹽包括酸加成鹽，舉例而言，該等酸加成鹽可藉由將該化合物之溶液與諸如鹽酸、硫酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸等醫藥上可接受之酸的溶液混合而形成。此外，當本發明化合物載有酸性部分時，其適宜醫藥上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽，例如鈉或鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣或鎂鹽；及與適宜有機配體形成之鹽，例如四級銨鹽。因此，代表性醫藥上可接受之鹽包括下述鹽：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、依地酸鈣(calcium edetate)、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、棒地酸鹽(clavulanate)、檸檬酸鹽、卡匹

帕明(dihydrochloride)、依地酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡萄糖酸鹽、麩胺酸鹽、對α-羥乙醯胺基苯砷酸鹽(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚鹽、哈胺(hydrabamine)、氫溴化物、氫氯化物、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙基磺酸鹽、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、去鐵胺(mesylate)、溴代甲烷、硝酸甲酯、硫酸甲酯、黏酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、恩波環氯胍(pamoate)(雙羥萘酸鹽)、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽、聚半乳糖醛酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、次乙酸鹽、琥珀酸鹽、鞣酸鹽、酒石酸鹽、茶氯酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘及戊酸鹽。

在本發明之一個實施例中，R^{17a}係選自由氫、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{2-3}烯基、視情況經取代之C_{2-3}炔基組成之群，而R^{17b}係選自由羥基、氟、-$OCOR^b$(其中R^b係如上文所定義)組成之群。

C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基及C_{2-3}炔基之適宜取代基係羥基、氟或基團OR(其中R係C_{1-3}烷基)。

在本發明之一個實施例中，R^{16}係選自由氫、羥基及氟組成之群。

在本發明一個實施例中，R^{18}係氫原子。

在本發明一個實施例中，X代表CR^a，其中R^a係如上文所定義。

在本發明之另一實施例中，R^a代表氫原子、三氟甲基或甲基。

在本發明之另一實施例中，R^{17a}係選自由氫、甲基、三氟甲基、乙烯基及乙炔基組成之群。

在本發明之另一實施例中，R^{17a}代表羥基或氟原子。

在本發明之又一實施例中，R^{11}代表氫原子、氟原子、羥基或甲氧基。

在本發明之又一實施例中，R^2代表氫原子、氟原子或三氟甲基。

在本發明之又一實施例中，R^{16}代表羥基，R^{17a}代表氫原子且R^{17b}代表氟原子。

在本發明之又一實施例中，R^{17}代表羥基，R^{17a}代表氫原子、乙烯基、乙炔基、甲基或三氟甲基且R^{16}代表氫或氟原子或羥基。

根據本發明，下述化合物、及其用途較佳：

2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙炔基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮

2-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-

17β-醇

17α-乙基-2-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-17α-丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙炔基-2-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙基-11β-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-17α-丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙炔基-11β-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

5'-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

5',17-二甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-5',17-二甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三

烯-17β-醇

2-氟-5'-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-烯丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-(丙-1-炔基)-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-三氟甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-五氟乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

3'H-三唑并[4',5':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

3'H-三唑并[4',5':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

該等化合物亦可以非對映異構體存在。應瞭解，所有該等異構體及其混合物皆涵蓋於本發明範圍內。

此外，該等化合物之部分結晶形式可以多晶形體存在且因此意欲包括於本發明中。

另外，部分化合物可與水(即水合物)或常見有機溶劑形成溶合物，且此等溶合物亦意欲涵蓋於本發明範圍內。

當用於製備本發明化合物之方法可生成立體異構體混合物時，該等異構體可藉由習用技術(例如製備型層析法)分離。

可製備呈外消旋形式之化合物，或可藉由對映異構特異性合成或拆分來製備個別對映異構體。舉例而言，可藉由標準技術將該等化合物拆分成其組成對映異構體，例如藉

由與光學活性酸(例如(-)-二-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸及/或(+)-二-對-甲苯甲醯基-L-酒石酸)形成鹽繼而經分步結晶並再生游離鹼來形成非對映異構體對。亦可藉由形成非對映異構體酯或醯胺繼而進行層析分離並去除對掌性助劑來拆分該等化合物。或者，可使用對掌性HPLC管柱來拆分該等化合物。

在製備本發明化合物之任一方法期間，可能有必要及/或期望對任一所涉及之分子上之敏感性或反應性基團實施保護。此可藉助習用保護基團來達成，例如彼等闡述於Protective Groups in Organic Chemistry，J.F.W. McOmie編輯，Plenum Press, 1973；及T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991中者。可使用此項技術中已知之方法在適宜後續階段去除保護基團。

本發明在其範圍內包括本發明化合物之前藥。一般而言，此等前藥可為在活體內易於轉化成所需化合物的化合物之功能衍生物。因此，在本發明之治療方法中，術語「投與」涵蓋用具體揭示之化合物或用可能未具體揭示但在投與患者後可在活體內轉化為指定化合物之化合物來治療所述各病症。用於選擇及製備適宜前藥衍生物之習用程序闡述於(例如)「Design of Prodrugs，H. Bundgaard」，Elsevier編輯，1985中。

本發明化合物治療藉由雌激素受體介導之病症之實用性可根據下述程序來確定：

本發明化合物之生物學特性

雌激素受體結合研究

結合至雌激素受體α

該分析使用經放射性標記之雌二醇實施競爭實驗來監測工具化合物與雌激素受體α(ERα)之結合。自經編碼任一人類ERα之重組杆狀病毒轉染的Hi5細胞之細胞溶質部分純化結合分析中所用之ERα蛋白質。在-80℃下儲存細胞溶質部分之等分試樣且其蛋白質濃度為5-7 mg/ml(如藉由BCA法所測定)。

在具有錐形孔之Greiner微量滴定板中實施結合分析。在分析緩衝液(10 mM TRIS/HCl pH 7.4，1.5 mM EDTA，10%甘油)中將5 μl測試化合物(以各種濃度溶解於10% DMSO中)與15 μl 16.66 nM ^{3}H-雌二醇([2,4,6,7-^{3}H(N)]-雌二醇，70-115 Ci/mmol，NEN)混合。

添加30 μl細胞溶質形成50 μl/孔之最終體積。最終蛋白質濃度係50-200 μg/孔，最終冷雌二醇或工具化合物濃度範圍為0.3 nM至1 μM。所有試樣皆重複測試兩次。在10 μM冷雌二醇存在下測定非特異性結合；在不存在冷雌二醇或測試化合物時量測總結合。在室溫及放射性標記雌二醇存在下將ERα與不同濃度之雌二醇或工具化合物一起培養1 h。之後，將45 μl培養混合物轉移至預裝有50 μl/孔冷炭懸浮液(2%炭，存於10 mM TRIS/HCl pH 7.4中之0.2%葡聚糖T70，1.5 mM EDTA，15%甘油)之微量滴定過濾板(EVENT板，0.2 μm孔，低蛋白質結合過濾器(Eppendorf))

中以結合未結合受體之放射性雌二醇。使用真空幫浦將混合物過濾至Picoplate中以將結合蛋白質之放射性雌二醇與未結合蛋白質之放射性雌二醇分離。藉由向各孔添加200 µl Microszint-40 (Canberra Packard)使用TopCount閃爍計數器來量測與蛋白質結合之放射性雌二醇。生成劑量反應曲線並計算雌二醇及測試化合物之IC_{50}值。另外，藉由用測試化合物之IC_{50}除以參照物(即雌二醇)之IC_{50}來確定KF值。將雌二醇之KF定義為1。

U2OS細胞中之反式激活分析

為了分析測試化合物對ERα之反式激活性質，吾人使用經ERα及雌激素-反應性螢光素酶報告質粒(即$p(ERE)_2$-luc^+)瞬時轉染之U2OS細胞(人類骨肉瘤細胞系)，如前文所述(Wessler 等人，*J Steroid Biochem Mol Biol.* (2006), 98(1):25-35)。將細胞血清饑餓至少24小時並在96孔板上以10000個細胞/孔之密度將其接種於含有5%炭處理血清、4 mM麩胺醯胺、100 U/ml青黴素、及100 µg/ml鏈黴素之無酚紅DMEM中。在接種後6小時，使用FuGENE 6根據製造商說明書用螢光素酶報告質粒及適宜人類雌激素受體對細胞實施瞬時轉染過夜。第二天移除培養基並將180 µl含有5%炭處理血清之DMEM添加至細胞中。

在1 % DMSO中製備測試化合物及雌二醇之連續稀釋液，範圍為10^{-7}-10^{-12} M。經24小時將20 µl該等稀釋液添加至細胞中，分別形成最終濃度為10^{-8}-10^{-13} M之雌二醇或測試化合物。在用媒劑或測試化合物刺激細胞後，抽吸出

培養基並在室溫下經30分鐘用30 μl 1x溶解試劑(Promega E1531)溶解細胞。隨後添加30 μl螢光素酶受質A(PharMingen 556867)及30 μl螢光素酶受質B(PharMOngen 556869)。在光度計(DYNATECH)中對板實施量測。生成劑量反應曲線並使用Sigma Plot計算ED_{50}值。

經穩定轉染之MCF-7細胞中之反式激活分析(MVLN分析)

為了在第二細胞系統中分析由各種工具化合物所引起之ER α激活，吾人使用內源性表現ERα且經雌激素-反應性卵黃生成素-tk-螢光素酶報告質粒穩定轉染之MCF-7細胞。在含有5%炭處理血清、4 mM麩胺醯胺、100 U/ml青黴素、及100 μg/ml鏈黴素之無酚紅DMEM中將細胞饑餓至少3天。以25 μl培養基/孔將6000個細胞接種於384孔板上並用媒劑、雌二醇或測試化合物(濃度範圍為10^{-6}-10^{-13} M)對其實施24小時刺激。在添加25 μl穩定-Glo後在TopCount中量測螢光素酶活性。生成劑量反應曲線並使用Sigma plot計算EC_{50}值。

人類子宮內膜Ishikawa細胞中之鹼性磷酸酶之誘導

鹼性磷酸酶係正常子宮上皮細胞以及衍生自子宮內膜之癌細胞(例如Ishikawa細胞)中之雌激素靶基因。可使用雌二醇或測試化合物對鹼性磷酸酶活性之誘導來評價在該等細胞中測試化合物對內源性表現ERα之活體外效能。在具有5% FCS、4 mM麩胺醯胺、1%非必需胺基酸及100 U/ml青黴素及100 μg/ml鏈黴素之無酚紅MEM中維持Ishikawa細胞(來自歐洲細胞培養物保藏中心)。測試前，將細胞在含

有5%炭處理FCS之無酚紅MEM中饑餓72小時。將媒劑或測試化合物添加至涵蓋10^{-7}至10^{-13} M範圍之變化濃度的培養基中。將細胞培養72小時。在第三天移除培養基；用50 µl PBS將細胞洗滌兩次並隨後於-80℃下冰凍20 min。在室溫下經10 min解凍後，將細胞與100 µl 1步式PNPP試劑(Pierce)一起培養並在室溫下培養1.5 h。使用Polarstar Optima在405 nm下量測OD。生成劑量反應曲線並使用Sigma plot計算ED_{50}值。

活體內子宮生長之刺激

一個經典的由ERα介導之活體內作用係刺激去勢動物中之子宮生長。為了評價測試化合物對ERα之活體內效能，對成年雌性Wistar大鼠實施卵巢切除。在卵巢切除後14天，用媒劑(苯甲酸苄酯/蓖麻油1+4)或不同劑量之測試化合物每天經皮下處理動物並持續14天。第15天處死動物並測定相對子宮重量。用Sigma plot生成劑量反應曲線以確定測試化合物與作為標準之雌二醇相比對ERα之活體內活性。

在肝細胞中之穩定性

藉由將測試化合物與肝細胞一起培養來研究該等測試化合物在1期及2期代謝中之代謝穩定性。進行該等研究以確定化合物在預期為2期代謝時之特性。將不同的測試化合物與經冷藏保存的具有相當代謝活性(均質懸浮液中之肝細胞數)之人類肝細胞懸浮液一起培養足夠長時間。在分析處理後獲知，培養不同時間段後測試化合物之濃度與各

測試化合物之初始濃度(零小時時間點)有關。使用在分析中得到的所研究測試化合物之濃度-時間-曲線下面積來推導各自的Fmax值。該數據給出所研究測試化合物之最大理論生物利用性。

結果

根據上述程序測試本發明化合物與ERα之結合、對ERα之反式激活、在MVLN分析中之活性、對Ishikawa細胞中鹼性磷酸酶之誘導、及對刺激子宮生長之活體內活性。

如可在例示(但不限於)化合物1之表1中看出，本發明化合物係針對活體外結合及反式激活及針對活體內子宮生長誘導之有效ERα激動劑，其展現明顯高於雌二醇的口服生物利用性。

表1

實驗讀數	**實例1**	**雌二醇**
ERα結合[KF]	1.6	1
EC_{50} ERα反式激活，U2OS細胞[pM]	82	15
EC_{50} ERα反式激活，MVLN分析[pM]	1420	216
EC_{50}鹼性磷酸酶誘導，Ishikawa細胞[pM]	759	72.6
ED_{50}子宮生長，[μg/kg體重]	8.25	1.03
Fmax(自肝細胞穩定性計算)	34 %	17%

如自表2可見，該等化合物係針對活體外反式激活之有效ERα激動劑。

表 2

實例	MVLN-反式激活(EC_{50} (nM))
1	1,41
2	12,60
3	3,53
4	1,01
5	3,72
6	130,00
7	82,60
8	16,50
9	77,30
10	270,00
11	308,00
12	n.d.

關於實例1及實例4相對於炔雌醇之子宮及肝活性數據展示於圖1、2、及3中。圖中展示炔雌醇(圖1)、實例1(圖2)、及實例4(圖3)之劑量反應曲線，該曲線描述相對子宮重量之增加(實心圓)及肝基因CaBP之誘導(空心圓)。炔雌醇可顯著誘導CaBP，而實例1及4之化合物不刺激該肝基因，但表現完全子宮營養活性。此可表明，實例1及4之化合物表現低於炔雌醇之肝雌激素活性。

劑量

因此，本發明提供治療有需要之個體中藉由雌激素受體

介導之病症之方法，其包含以可有效治療該病症之量投與如本文所定義之任一化合物。該化合物可藉由任一習用投與途徑投與患者，包括(但不限於)靜脈內、口、皮下、肌內、皮內及非經腸。可有效避孕或治療藉由雌激素受體介導之病症的化合物之量係在每天0.5 μg/kg與1 mg/kg個體體重之間，端視投與途徑、適應症及各化合物之效能而定。

本發明亦提供包含一或多種本發明化合物及醫藥上可接受載劑的醫藥組合物。該等組合物較佳呈30單位劑型，例如錠劑、藥丸、膠囊、粉劑、顆粒、滅菌非經腸溶液或懸浮液、計量式氣溶膠或液體噴霧劑、滴劑、安瓿、自動注射器裝置或栓劑；用於經口、非經腸、鼻內、舌下或直腸投與，或用於吸入或吹入投與。或者，該組合物可為適於每週1次或每月1次投與之形式；舉例而言，活性化合物之不溶性鹽(例如癸酸鹽)可適於提供用於肌肉注射之積貯(depot)製劑。就製備諸如錠劑等固體組合物而言，將主要活性成份與醫藥載劑(例如習用製錠成份，例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或樹膠)及其他醫藥稀釋劑(例如水)混合以形成含有本發明化合物或其醫藥上可接受鹽之均質混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物呈均質時，其意指該活性成份係均勻地分散於整個組合物中，以便可輕易地將該組合物細分成等效劑型，例如錠劑、藥丸及膠囊。然後，將該固體預調配組合物細分成上述類型之單位劑

型，其含有0.025至約100 mg本發明活性成份。該新穎組合物之錠劑或藥丸可經包覆或以其他方式配製，以提供具有持久作用優點之劑型。舉例而言，該錠劑或藥丸可包含內部劑量組份及外部劑量組份，後者為前者之包膜形式。兩種組份可由腸溶層分離，該腸溶層用來防止於胃中崩解並容許該內部組份完整的進入十二指腸或延遲釋放。此等腸溶層或包衣可使用多種材料，此等材料包括許多聚合酸及諸如蟲膠、十六烷醇及乙酸纖維素等材料。

可納入本發明新穎組合物經口或注射投與之液體形式包括水溶液、適當矯味之糖漿、水性或油性懸浮液，及具有可食用油(例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)之矯味乳液，以及酏劑及類似醫藥媒劑。適合用於水性懸浮液之分散劑或懸浮劑包括合成及天然樹膠，例如黃耆膠、阿拉伯膠、藻酸鹽、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮或明膠。

治療藉由本發明中所述雌激素受體介導之病症之方法亦可使用包含本文所定義之任一化合物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組合物來實施。醫藥組合物可含有介於約5 mg與1000 mg、較佳約10與500 mg之間之該化合物，且可製成適於所選投與方式之任何形式。載劑包括必需的惰性醫藥賦形劑，包括(但不限於)黏合劑、懸浮劑、潤滑劑、矯味劑、甜味劑、防腐劑、染料、及包衣。適於經口投與之組合物包括固體形式(例如藥丸、錠劑、囊片、膠囊(各包括立即釋放、定時釋放及持續釋放調配物)、顆粒、及粉劑)

及液體形式(例如溶液、糖漿、酏劑、乳液、及懸浮液)。適於非經腸投與之形式包括無菌溶液、乳液及懸浮液。

有利地，本發明化合物可以單次日劑量投與，或總的日劑量可以每日兩次、三次或四次之分次劑量投與。另外，本發明化合物可以鼻內形式經由局部使用適宜鼻內媒劑投與，或經由彼等熟習該項技術者習知的經皮皮膚貼片形式投與。當然，對於以經皮遞送系統形式投與而言，整個劑量方案中劑量投與應為連續的而非間歇的。

舉例而言，對於以錠劑或膠囊形式經口投與而言，活性藥物組份可與經口、無毒性醫藥上可接受之惰性載劑(例如乙醇、甘油、水及諸如此類)組合。此外，當期望或需要時，亦可將適宜的黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑納入混合物中。適宜黏合劑包括(但不限於)澱粉、明膠、天然糖類(例如葡萄糖或β乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成樹膠(例如阿拉伯膠、黃著膠)或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉及諸如此類。崩解劑包括(但不限於)澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠及諸如此類。

液體形式可包括經適當矯味之懸浮劑或分散劑，例如合成及天然樹膠，例如，黃著膠、阿拉伯膠、甲基纖維素及諸如此類。就非經腸投與而言，期望無菌懸浮液及溶液。當期望靜脈內投與時，可採用通常含有適宜防腐劑之等滲製劑。

本發明化合物亦可以脂質體遞送系統形式投與，例如單

層小囊泡、單層大囊泡及多層囊泡。脂質體可自多種磷脂(例如膽固醇、硬脂胺或磷脂醯膽鹼)形成。本發明化合物亦可藉由使用單株抗體作為與化合物分子偶合之單獨載劑來遞送。本發明化合物亦可與作為可靶向藥物載劑之可溶性聚合物偶合。此等聚合物可包括經棕櫚醯殘基取代之聚乙烯吡咯啶酮、吡喃共聚物、聚羥丙基甲基丙醯胺苯酚、聚羥乙基天冬醯胺苯酚、或聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，本發明化合物可與一類可用於達成藥物受控釋放之生物可降解聚合物偶合，例如，聚乳酸、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親性嵌段共聚物。

當需要避孕或治療藉由雌激素受體介導之病症時，可以任一上述組合物形式根據業內已確定之劑量方案來投與本發明化合物。產品日劑量可在25 μg至100 mg/成人/天之較寬範圍內變化。就經口投與而言，較佳以含有0.025、0.1、0.5、1.0、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100毫克活性成份(根據症狀調整劑量)之錠劑形式向需要避孕之女性或擬治療患者提供該等組合物。擬投與之最佳劑量可由彼等熟習此項技術者容易地確定，且可隨所用具體化合物、投與方式、及製劑強度及疾病病況進展而改變。另外，與正接受治療之具體患者有關之因素(包括患者年齡、重量、飲食及投與時間)可導致需要調整劑量。

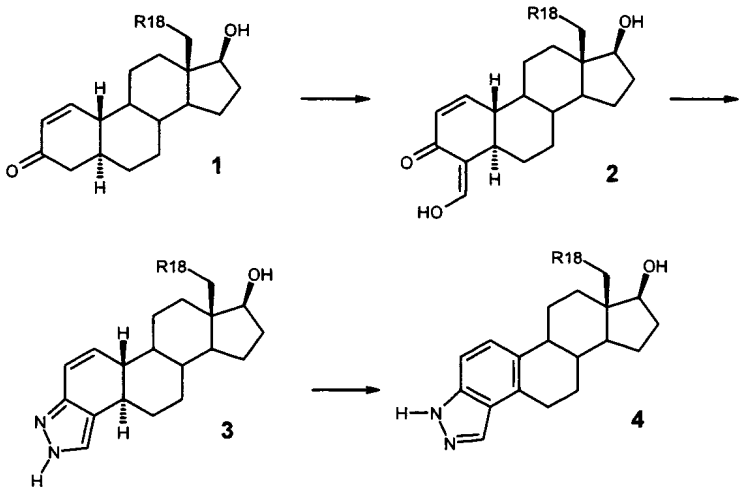
陳述下述實例以有助於理解本發明且並非意欲且不應理解為以任何方式限制後文申請專利範圍中所述之本發明。

本發明化合物可根據下述一般方案使用適宜材料來製備，且由隨後的具體實例來進一步舉例說明。然而，不應認為各實例中所闡釋之化合物構成本發明之唯一類別。彼等熟習此項技術者可容易地理解，可使用下述製備型程序之條件及方法之已知變化形式來製備該等化合物。除非另有說明，否則所有溫度皆係攝氏度。

本發明之最終化合物係根據方案1至8中所述來合成。

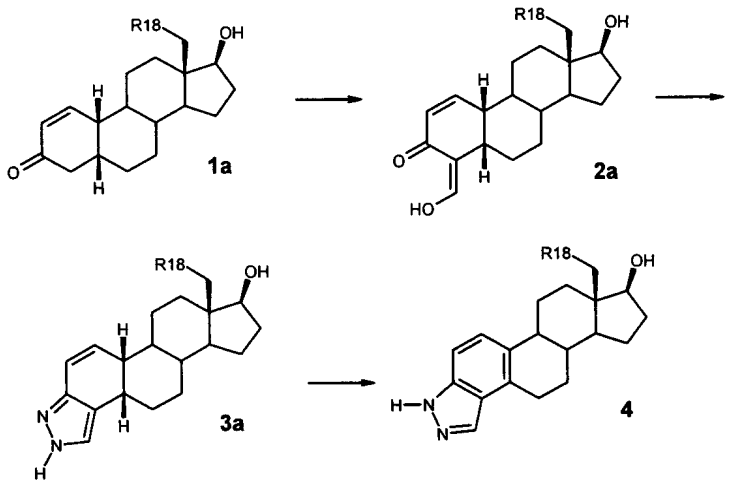
一般方法及實驗內容

式(I)之新穎化合物係根據方案1中所述之方法來製備。合成始於在鹼性條件[NL 6405235]下用甲酸乙酯使17β-羥基-5α-雌-1-烯-3-酮1 [US 19591229]羥甲基化，獲得式2之羥甲基化類固醇。該等化合物與肼反應得到稠合吡唑3。在不同條件下用若干氧化劑(例如用氫氧化鈀(II)(美國專利第6399766號))使此等非芳族吡唑并-類固醇芳構化，產生式4之芳族吡唑并類固醇。以類似方式合成在18位具有取代基之化合物。



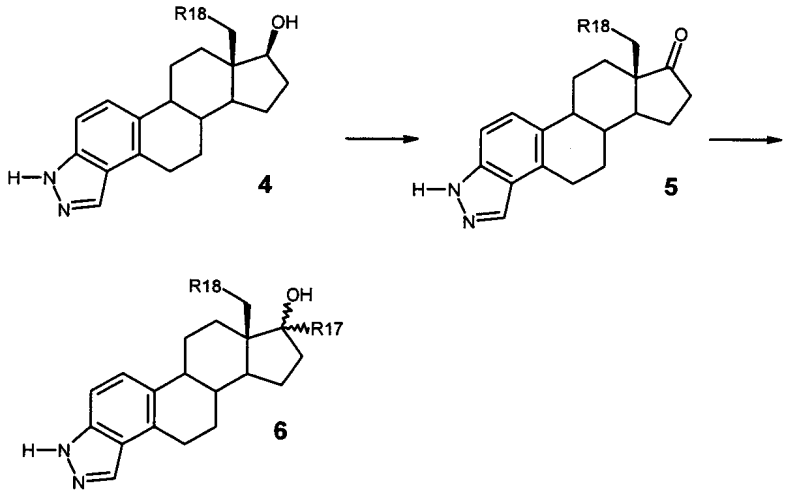
方案1

作為替代方案，相應5β-衍生物亦適宜在如方案2中所繪示之相同途徑中作為起始材料。自經詳細闡述之17β-羥基-5β-雄-1-烯-3-酮1a(US 3007947)依照上述方案1中關於4位羥甲基化之合成方法開始合成，用肼形成吡唑并最終實施芳構化，產生式4之芳族吡唑并類固醇。



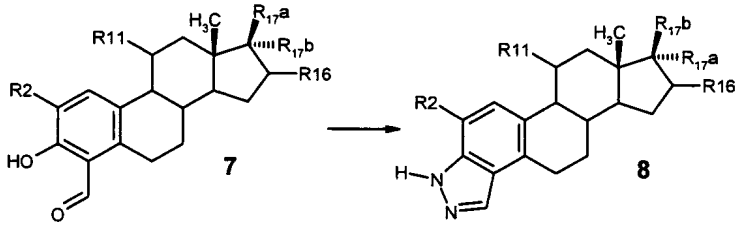
方案2

根據方案3來達成17位之取代。反應順序包括用不同氧化劑氧化化合物4或實施熟習此項技術之專業人士已知之反應，例如奧本艾爾氧化(Oppenauer oxidation))，用戴斯-馬丁過碘烷(Dess-Martin periodinane)氧化(Dess, Martin. *J. Org. Chem.* 48, 4155(1983))或用過釕酸四丙銨/N-甲基-n-氧化嗎啉氧化(Ley等人，*Tetrahedron Lett.* 30, 3204(1989))反應，從而生成相應17-酮5。使該等酮5與諸如有機鎂或有機鋰試劑等不同親核劑反應，得到式6之17-取代吡唑并類固醇。



方案3

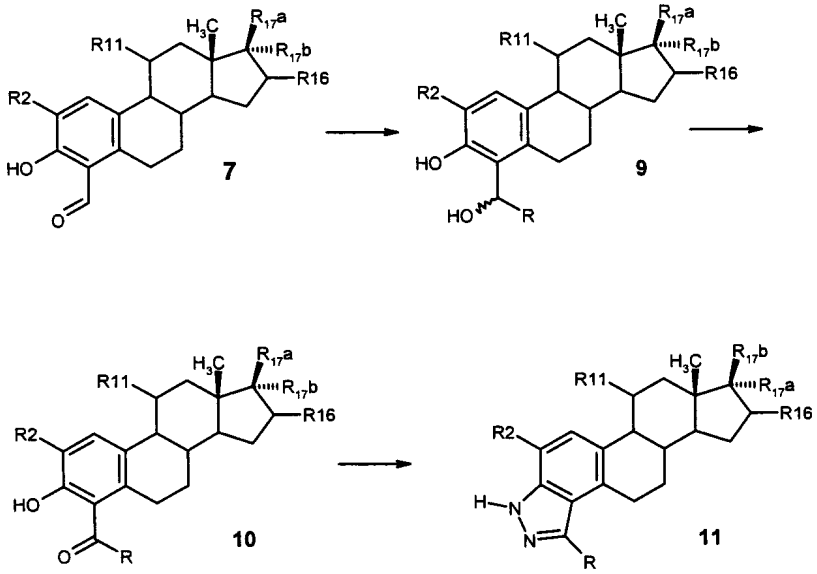
或者，如方案4中所述，可自芳族前體(其可藉由熟習此項技術之專業人士已知之方法(參見一般參考文獻：Fieser and Fieser: Steroids；Reinhold出版公司，1959)來製備)開始合成，得到吡唑并類固醇8。可在酸性條件下使4-甲醯基雌二醇7(其可根據文獻[Liu, Yong；Kim, Byoungmoo; Taylor, Scott D., Journal of Organic Chemistry (2007), 72(23), 8824-8830]以類似方式來製備)與肼反應，或以與文獻[Lokhande等人，*Tetrahedron Letters*; 48; 6890 (2007)]中所述類似之方式直接與鹽酸肼反應。



方案4

可藉由方案5中所展示之下述順序來引入5'位取代基。可使類型7之醛與諸如格氏(Grignard)試劑或有機鋰化合物

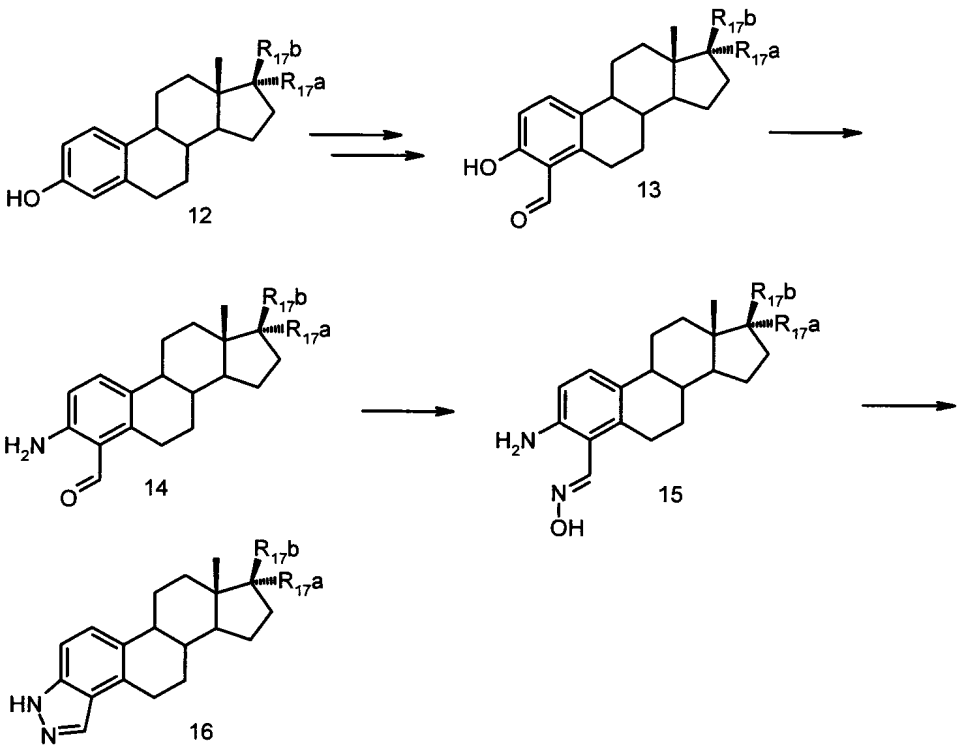
等親核劑反應而得到類型9之醇。可用該領域內專業人士已知之不同氧化劑(例如三氧化鉻、過釕酸四丙銨/N-甲基-n-氧化嗎啉)來氧化該等醇而得到類型10之酮。可以與方案4中所述類似之程序使該等酮與鹽酸肼反應而得到類型11之吡唑。



方案5

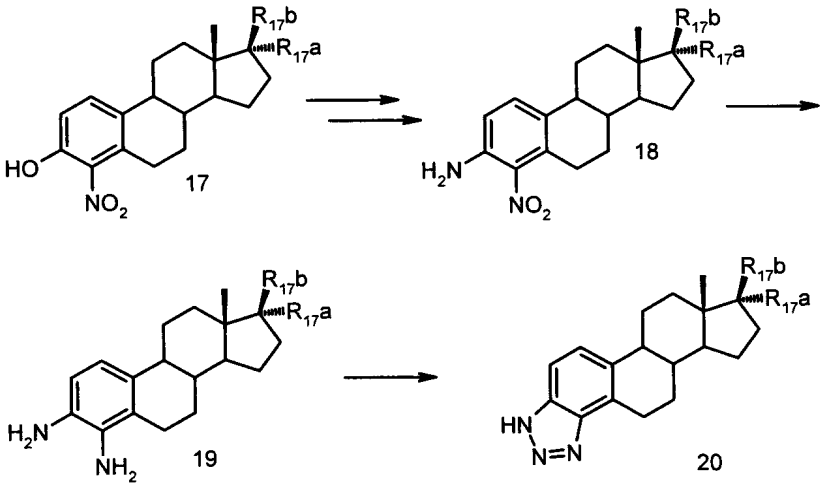
方案6中闡述另一方法。可自雌二醇衍生物12開始製備類型13之4-甲醯基衍生物(J. Org. Chem. 72 (2007), 8824-30)。3-胺基官能團之引入可藉由製備2-甲基-丙-醯胺-醚並隨後在極性溶劑中處理該中間體來達成。(參見：J. Chem. Soc. 1990, 767-71; Org. Lett. 7, (2005), 3629-31)。丙醯基苯胺之裂解得到游離苯胺14。該轉化之另一替代方案係將苯酚轉變為離去基團(例如三氟甲磺酸基)並隨後用含氮化合物(例如苄胺或六甲基二矽氮烷鈉)實施鈀催化反應(參見：Tetrahedron Lett. 44, (2003) 3071-73；Tetrahedron Lett. 46, (2005), 7111-15；J. Med. Chem. 49, (2006), 3832-

49, Tetrahedron Lett. 43, (2002), 7617-20)。可以類似於文獻(Org. Lett. 10, (2008), 1021-23)中所述之方法來實施下述轉化。用羥胺處理後可獲得羥亞胺衍生物15。隨後脫水得到所期望之吡唑16。



方案6：

可根據方案7中所述來製備三唑。可以類似於上述方案6之方法將類型17之4-硝基-雌三烯衍生物(Horwitz等人，J. Med. Chem. 29, 692 (1986))轉化為3-胺基衍生物18。可藉由習知還原方法將胺基-硝基衍生物18還原成相應二胺基-衍生物19。



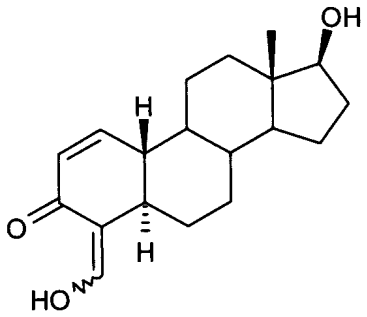
方案7

可藉由用(例如)亞硝酸鉀及硫酸實施亞硝化來製備三唑20 (Chemische Berichte; 9; 222 (1876))。

實例1

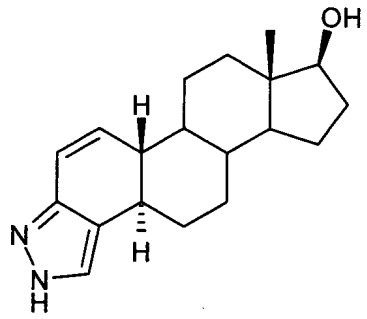
1) 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

a) 17β-羥基-4(Z)-羥亞甲基-5α-雄-1-烯-3-酮



將500 mg 17β-羥基-5α-雄-1-烯-3-酮存於10 ml吡啶及15 ml甲酸乙酯中之溶液冷卻至-10℃。逐份添加甲醇鈉(15 ml，1 M)溶液。經2小時使混合物升溫至室溫。將反應混合物倒入冰水中並用鹽酸中和，用乙酸乙酯萃取，經硫酸鈉乾燥並真空濃縮，生成540 mg黃色油狀物。該材料未經進一步純化及定性即用於下一步驟中。

b) 2'H-吡唑并[5',4':3,4]-5α-雌-1-烯-17β-醇

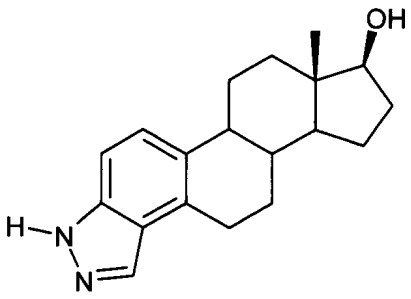


向520 mg 17β-羥基-4(Z)-羥亞甲基-5α-雌-1-烯-3-酮存於6 ml乙醇中之粗製溶液中添加肼存於THF(1.9 ml，1 M)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌3小時。用乙酸乙酯及水萃取混合物。經硫酸鈉乾燥有機相並在真空中濃縮。在矽膠上用己烷及乙酸乙酯作為洗脫液對粗製產物實施層析，生成84 mg 2'H-吡唑并[5',4':3,4]-5α-雌-1-烯-17β-醇。

MS (CI+): m/z=299 (M+1)；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=7.24 (s, 1H); 6.57 (d, 1H); 6.20 (d, 1H); 3.71 (t, 1H); 2.45 (m, 1H); 1.05-2.50 (m, 16H); 0.76 (s, 3H)

c) 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



向1 g 2'H-吡唑并[5',4':3,4]-5α-雌-1-烯-17β-醇存於10 ml甲醇中之溶液中添加1.2 g炭載氫氧化鈀(10 %)。在密封管

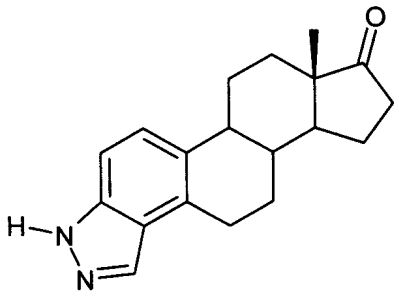
中將混合物加熱4小時。使混合物冷卻至室溫，經矽藻土過濾並在真空中濃縮。在矽膠60上用己烷/乙酸乙酯作為洗脫液對粗製產物實施層析，得到64 mg呈白色固體之2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

MS (CI+): m/z=297 $(M+H)^+$；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.03 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.76 (t, 1H); 3.15 (m, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.16 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 1.72 (m, 1H); 1.20-1.60 (m, 7H); 0.81 (s, 3H)

實例2

2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮



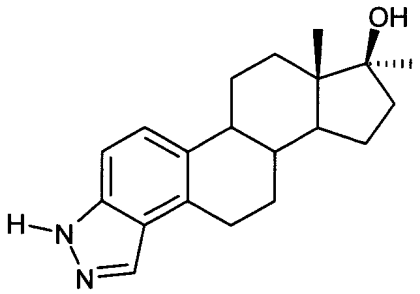
向521 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇(實例1)存於19 ml二氯甲烷及0.7 ml吡啶中之懸浮液中添加746 mg戴斯-馬丁過碘烷。在室溫下將反應混合物攪拌2.5小時。用水稀釋反應混合物並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。用二氯甲烷及己烷研磨粗製產物，得到325 mg呈白色固體之2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮。

MS (CI+): m/z=295 $(M+H)^+$；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.05 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 3.22 (m, 2H); 2.50 (m, 3H); 1.92-2.23 (m, 4H); 1.45-1.80 (m, 5H); 0.94 (s, 3H); 0.88 (t, 1H)

實例3

17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



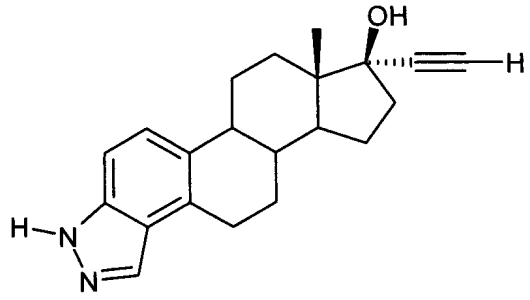
向80 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮存於10 ml四氫呋喃中之懸浮液中添加2.7 ml存於四氫呋喃(3 M)中之甲基溴化鎂。將反應混合物攪拌20小時。隨後添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。在矽膠60上用己烷/乙酸乙酯對粗製產物實施層析，得到53 mg呈白色固體之17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

MS (CI+): m/z=311 $(M+H)^+$；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.03 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.05 (m, 1H); 2.01 (m, 2H); 1.20-1.80 (m, 8H); 1.30 (s, 3H); 0.92 (s, 3H)

實例4

17α-乙炔基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



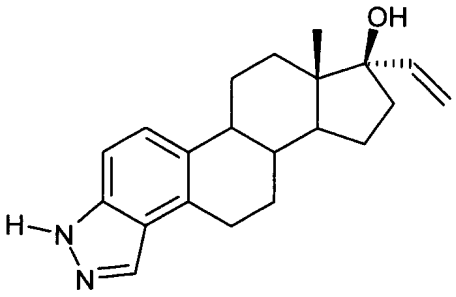
向1.77 g 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮存於265 ml四氫呋喃中之懸浮液中添加240 ml存於四氫呋喃(6.8 M)中之乙炔基溴化鎂。將反應混合物攪拌20小時。隨後添加30 ml水及15 ml飽和氯化銨溶液，並用1 N鹽酸使混合物之pH變為7並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。用二氯甲烷研磨粗製產物並實施過濾，之後得到997 mg呈白色固體之17α-乙炔基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。在實施濃縮並用二氯甲烷實施第二次研磨且繼之以過濾後可自母液分離出360 mg另一白色固體。

MS (EI+): m/z=320 M^+；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=10.0 (bs, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.62 (m, 1H); 2.40 (m, 3H); 2.05 (m, 3H); 1.8 (m, 3H); 1.40-1.70 (m, 5H); 0.92 (s, 3H)

實例5

17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



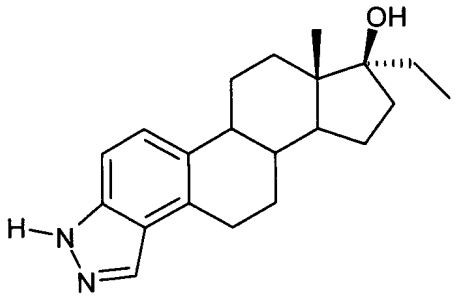
將76 mg無水三氯化鈰及1.4 ml四氫呋喃之懸浮液回流2小時。使混合物達成室溫並在室溫下添加0.2 ml存於四氫呋喃(1 M)中之乙烯基溴化鎂並將混合物攪拌1小時。隨後將所得混合物添加至20 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮存於0.2 ml四氫呋喃中之懸浮液中。將反應混合物攪拌20小時。隨後添加5 ml飽和氯化銨溶液並用乙酸乙酯萃取混合物。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。在矽膠60上用己烷/乙酸乙酯對粗製產物實施層析，得到18 mg呈白色固體之17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

MS (ES+): m/z=322 $(M)^+$；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.02 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 6.15 (d, 1H); 5.20 (2 x d, 2H); 3.15 (m, 2H); 2.35 (m, 2H); 2.05 (m, 2H); 1.95 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 1.25-1.70 (m, 7H); 0.98 (s, 3H)

實例6

17α-乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

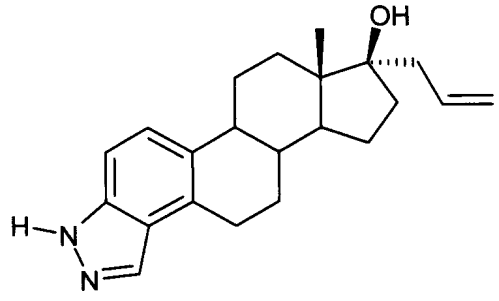


在-60℃之溫度下向0.72 ml乙基鋰溶液(1.7 M)存於5 ml四氫呋喃中之溶液中添加100 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮存於5 ml四氫呋喃中之懸浮液。使反應混合物升溫至室溫並將其再攪拌20小時。隨後添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。藉由HPLC對粗製產物實施層析，得到17 mg呈白色固體之17α-乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.03 (s, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 3.15 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.05 (m, 1H); 1.85 (m, 2H); 1.30-1.75 (m, 9H); 1.30 (s, 3H); 1.02 (t, 3H); 0.94 (s, 3H)

實例7

17α-烯丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



在0℃之溫度下向160 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]

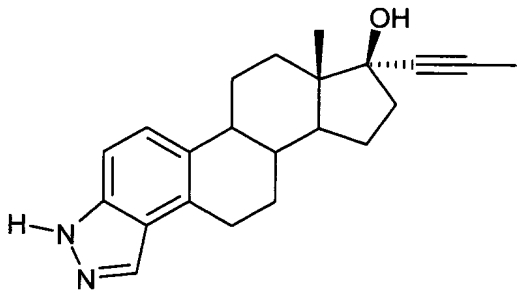
雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮存於20 ml二氯甲烷中之懸浮液中添加1.12 ml存於四氫呋喃(1.7 M)中之烯丙基溴化鎂。使反應混合物升溫至室溫並將其攪拌20小時。隨後添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。在矽膠60上用己烷/乙酸乙酯對粗製產物實施層析，得到53 mg呈白色固體之17α-烯丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

MS (Es+): m/z=336 $(M)^+$；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.02 (s, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 6.0 (d, 1H); 5.2 (m, 2H); 3.16 (m, 2H); 2.40 (m, 4H); 1.20-2.10 (m, 11H); 0.80 (s, 3H)

實例8

17α-(丙-1-炔基)-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



在0℃之溫度下向100 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮存於14 ml四氫呋喃中之懸浮液中添加13.6 ml存於四氫呋喃(0.5 M)中之丙-1-炔基溴化鎂。使反應混合物升溫至室溫並將其再攪拌20小時。隨後添加水並用乙酸乙酯萃取混合物。將合併的有機萃取物用硫酸

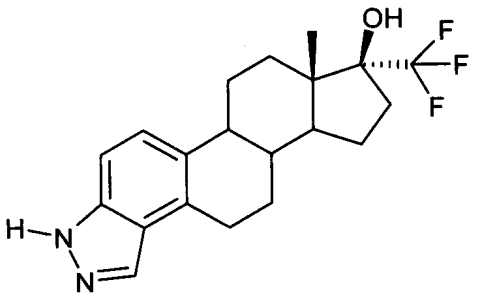
鈉乾燥並於真空中濃縮。在矽膠60上用己烷/乙酸乙酯對粗製產物實施層析，得到53 mg呈白色固體之17α-(丙-1-炔基)-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

MS (ES+): m/z=335 $(M+H)^+$；

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.02 (s, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.30 (d, 1H); 3.16 (m, 2H); 2.42 (m, 2H); 2.30 (m, 1H); 1.95 (m, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.75 (m, 4H); 1.50 (m, 5H); 0.90 (s, 3H)

實例9

17α-三氟甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



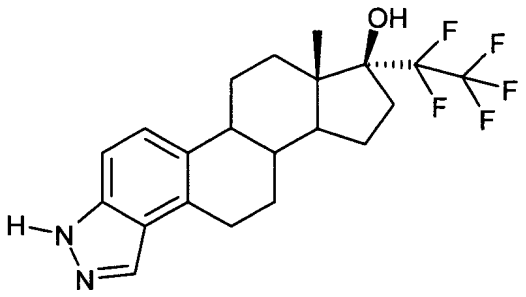
在回流下將198 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮、960 mg三氟甲基三甲基矽烷及1 ml四丁基氟化銨(存於THF中之1 M溶液)存於5.2 ml四氫呋喃中之溶液攪拌48小時。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。藉由層析[HPLC：Waters自動純化系統；管柱XBrigde C18 5 μm 100x30 mm；溶劑乙腈/水+0.1%甲酸；流速50 mL/min.]對粗製產物實施純化。

MS (EI+): m/z=364 M^+ ;

^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.05 (s, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.29 (d, 1H); 3.19 (dd, 1H); 3.11 (dd, 1H); 2.5-2.3 (m, 3H); 2.04 (dd, 1H); 1.94-1.73 (m, 5H); 1.71-1.44 (m, 5H); 1.0 (s, 3H)

實例10

17α-五氟乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



在-70℃下用22 mL甲基鋰溴化鋰錯合物(存於二乙醚中之1.5 M溶液)小心地處理500 mg 2'H-吡唑并[3',4':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮及8.35 g五氟碘乙烷之5 mL THF溶液。使溫度保持在-50℃以下。再攪拌1小時後，將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機萃取物用硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮。藉由急驟層析[矽膠，洗脫液：己烷/乙酸乙酯梯度]對粗製產物實施純化。

MS (esi+): m/z=415 (M^++1) ;

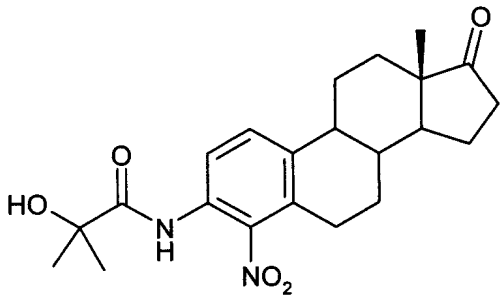
^{1}H-NMR (400 MHz, CDCl3): δ=8.03 (s, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 3.25-3.02 (m, 2H); 2.75-2.37 (m, 3H); 2.1-1.93 (m, 3H); 1.92-1.76 (m, 3H); 1.73-1.41 (m, 4H); 1.01

(s, 3H)

實例11

3'H-三唑并[4',5':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮

a) 2-羥基-2-甲基-*N*-[4-硝基-17-側氧基雄-1,3,5(10)-三烯-3-基]丙醯胺



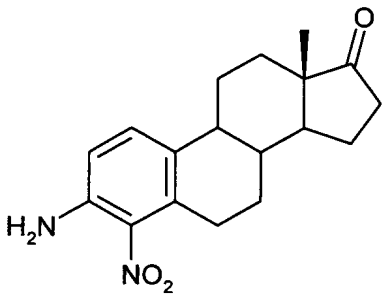
在環境溫度下將1.6 g氫化鈉(60%存於石蠟油中)逐份緩慢添加至8.0 g 4-硝基-雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮(參見(例如)：Stubenauch, G.; Knuppen, R. in *Steroids* 1976，第28卷，第733-741頁)與69 ml二噁烷之混合物中。攪拌1 h後，添加12.6 g 2-溴-2-甲基-丙醯胺及24.8 g Cs_2CO_3。在100℃下攪拌24 h後，添加5 ml二甲基甲醯胺及3 g粉狀氫氧化鈉並在75℃下持續攪拌24 h。冷卻後將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取3次。合併的有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在低壓力下蒸發。將粗製產物溶解於232 ml二甲基甲醯胺中。在添加3.5 g粉狀氫氧化鈉後，在50℃下將混合物攪拌過夜。冷卻後將反應混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取3次。合併的有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並在低壓下蒸發，生成11.4 g粗製2-羥基-2-甲基-*N*-[4-硝基-17-側氧基雄-

1,3,5(10)-三烯-3-基]丙醯胺。

MS (Es+): m/z=401 (M+1)；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ=9.57 (s (br), 1H); 7.63 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 5.90 (s (br), 1H); 2.80-2.90 (m, 1H); 2.64-2.72 (m, 1H); 2.39-2.49 (m, 2H); 2.26-2.35 (m, 1H); 1.92-2.12 (m, 3H); 1.75-1.81 (m, 1H); 1.33-1.64 (m, 6H); 1.31 (s, 3H); 1.30 (s, 3H); 0.84 (s, 3H)

b) 3-胺基-4-硝基-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

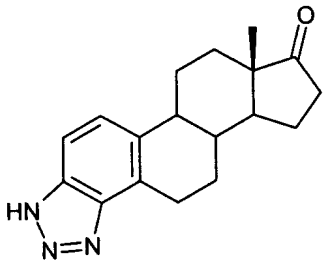


在40 ml 濃鹽酸與40 ml二噁烷之混合物中將11.4 g粗製2-羥基-2-甲基-*N*-[4-硝基-17-側氧基雌-1,3,5(10)-三烯-3-基]丙醯胺回流2小時。在冰下冷卻，隨後藉由添加32%氫氧化鈉溶液使反應混合物變為鹼性。攪拌30分鐘後添加水，之後用乙酸乙酯萃取3次。在經硫酸鈉對合併的有機相實施乾燥並進行過濾後，蒸發濾液生成7.9 g 3-胺基-4-硝基-雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮。

MS (ES+): m/z=315 (M+1)；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ=7.19 (d, 1H); 6.70 (d, 1H); 5.71 (s (br), 2H); 2.70-2.87 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 0.80 (s, 3H)

c) 3'H-三唑并[4',5':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮



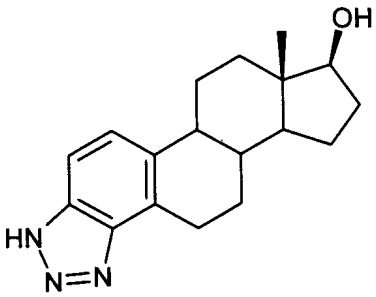
向1 g 3-胺基-4-硝基-雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮與21 ml乙酸之混合物中添加0.13 g炭載鈀(10%)。在正常壓力下將混合物氫化6小時。在藉由過濾去除觸媒並用18 ml乙酸洗滌濾餅後，將存於5 ml水中之0.242 g亞硝酸鈉添加至濾液中。在環境溫度下攪拌過夜後藉由蒸發將反應混合物濃縮至約20 ml並將其倒入水中。攪拌30分鐘後藉由過濾分離出沉澱物並乾燥，之後得到0.84 g 3'H-三唑并[4',5':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮。

MS (ES+): m/z=296 (M+1)；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, 353Kelvin): δ=15.29 (s (br)); 7.62 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 2.89-3.32 (m, 3H); 1.96-2.18 (m, 3H); 1.77-1.87 (m, 1H); 1.44-1.74 (m, 6H); 0.87 (s, 3H)

實例12

3'H-三唑并[4',5':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17β-醇



在0℃下用0.10 mg硼氫化鈉處理存於5 ml甲醇中之0.2 g 3'H-三唑并[4',5':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17-酮。在環境溫度下攪拌1 h後將反應混合物倒入水中並乙酸乙酯及二氯甲烷萃取。在用硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發後，在矽膠上用二氯甲烷與甲醇之混合物作為洗脫液對粗製產物實施層析，生成82 mg 3'H-三唑并[4',5':3,4]雄-1,3,5(10)-三烯-17ß-醇。

MS (ES+): m/z=298 (M+1)；

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ=15.22 (s (br)); 7.61 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 4.19 (s (br)); 3.58 (t, 1H); 2.31-2.44 (m, 2H); 1.60-1.70 (m, 1H); 1.16-1.54 (m, 7H); 0.72 (s, 3H)

【圖式簡單說明】

圖1展示炔雌醇刺激子宮生長(實心圓)及誘導肝基因CaBP(空心圓)之相對劑量反應。

圖2展示實例1刺激子宮生長(實心圓)及誘導肝基因CaBP(空心圓)之相對劑量反應。

圖3展示實例4刺激子宮生長(實心圓)及誘導肝基因CaBP(空心圓)之相對劑量反應。

發明專利說明書

A61K	31/58	2006.01
C07J	51/00	2006.01
A61P	15/18	2006.01
A61P	15/02.	2006.01
A61P	15/12.	2006.01
A61P	35/00	2006.01
A61P	19/02.	2006.01

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※

※ 申請案號：98124460

※ 申請日：98.7.20　　※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文/英文）

包含雜環生物電等排體以取代酚A環之雌三烯衍生物

ESTRATRIENE DERIVATIVES COMPRISING HETEROCYCLIC BIOISOSTERES FOR THE PHENOLIC A-RING

二、中文發明摘要：

本發明係關於新穎吡唑并-雌三烯及三唑并-雌三烯衍生物，含有其之醫藥組合物，及其在治療或預防以下由雌激素(estrogen)受體介導之病症及疾病中之用途：例如熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病、腦血管疾病、激素敏感性癌及增生(包括女性乳房、子宮內膜、及子宮頸及男性前列腺之組織)、子宮內膜異位症、子宮肌瘤、骨關節炎；及其單獨作為避孕藥劑或與孕激素(progestogen)或孕激素拮抗劑組合作為避孕藥劑之用途。本發明化合物係選擇性雌激素受體調節劑。

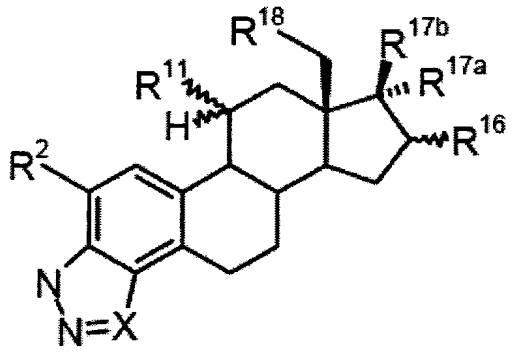
[S]

三、英文發明摘要：

The present invention is directed to novel pyrazolo-estrien and triazolo-estrien-derivatives, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment or prevention of disorders and diseases mediated by an estrogen receptor such as hot flashes, vaginal dryness, osteopenia, osteoporosis, hyperlipidemia, loss of cognitive function, degenerative brain diseases, cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases, hormone sensitive cancers and hyperplasia (in tissues including breast, endometrium, and cervix in women and prostate in men), endometriosis, uterine fibroids, osteoarthritis; and as contraceptive agents either alone or in combination with a progestogen or progestogen antagonist. The compounds of the invention are selective estrogen receptor modulators.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物



(I)

其中

X 係選自由氮及CR^a組成之群，其中

R^a 代表氫、C_{1-3}烷基、C_pF_{2p+1}基團，p=1-3，

R^2 代表氫原子、鹵素原子、C_{1-3}烷基或三氟甲基，

R^{11} 係選自氫、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基及C_{1-3}烷氧基，

R^{16} 係選自由氫、羥基、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基及三氟甲基組成之群，

R^{17a}及R^{17b} 代表氫原子、羥基、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{2-3}烯基、視情況經取代之C_{2-3}炔基，其中該等取代基係選自羥基、氟或基團OR，其中R係C_{1-3}烷基，或

R^{17a}及R^{17b} 代表鹵素原子、或基團$-OCOR^b$，其中

R^b 代表基團$-(CH_2)_nCOOH$，n=2或3，或C_{1-5}烷基，

附帶條件為若R^{17a}代表羥基，則R^{17b}代表氫原子或視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{2-3}烯基或基團-$OCOR^b$，其中R^b之定義係如上文所述，反之亦然，或

R^{17a}及R^{17b}　一起代表氧原子，

及

R^{18}　代表氫原子或甲基；

或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其中R^{17a}係選自由氫、視情況經取代之C_{1-3}烷基、視情況經取代之C_{2-3}烯基、及視情況經取代之C_{2-3}炔基組成之群，而R^{17b}係選自由羥基、氟、-$OCOR^b$組成之群。

3. 如請求項1之化合物，其中R^{17a}係選自由氫、甲基、三氟甲基、乙烯基及乙炔基組成之群。

4. 如請求項1之化合物，其中R^{17a}代表羥基或氟原子。

5. 如請求項1之化合物，其中R^{16}係選自由氫、羥基及氟組成之群。

6. 如請求項1之化合物，其中R^{18}係氫原子。

7. 如請求項1之化合物，其中X代表CR^a。

8. 如請求項1之化合物，其中R^a代表氫原子、三氟甲基或甲基。

9. 如請求項1之化合物，其中R^{11}代表氫原子、氟原子、羥基或甲氧基。

10. 如請求項1之化合物，其中R^2代表氫原子、氟原子或三

氟甲基。

11. 如請求項1之化合物，其中R^{16}代表羥基，R^{17a}代表氫原子，R^{17b}代表氟原子。

12. 如請求項1之化合物，其中R^{17b}代表羥基，R^{17a}代表氫原子、乙烯基、乙炔基、甲基或三氟甲基，R^{16}代表氫或氟原子或羥基。

13. 如請求項1至12中任一項之化合物，即

2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙炔基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

2-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙基-2-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-17α-丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三

烯-17β-醇

17α-乙炔基-2-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-17α-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙基-11β-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-17α-丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

11β-氟-17α-乙烯基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-乙炔基-11β-氟-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

5'-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

5',17-二甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-5',17-二甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

2-氟-5'-甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-烯丙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-(丙-1-炔)-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-

17β-醇

17α-三氟甲基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

17α-五氟乙基-2'H-吡唑并[3',4':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇

3'H-三唑并[4',5':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17-酮

3'H-三唑并[4',5':3,4]雌-1,3,5(10)-三烯-17β-醇。

14. 一種醫藥組合物，其包含至少一種如請求項1至13中任一項之通式I化合物及視情況至少一種另外活性成份以及醫藥上適宜之賦形劑及/或載劑。

15. 如請求項14之醫藥組合物，其中該另外活性成份係SERM(選擇性雌激素(estrogen)受體調節劑)或SERD(選擇性雌激素受體去穩定劑)或孕激素(progestogen)。

16. 一種製造醫藥組合物之方法，其包含將如請求項1之化合物與視情況至少一種另外活性成份及醫藥上可接受之載劑混合。

17. 一種如請求項1至13中任一項之化合物之用途，其用於製造治療有需要之個體中雌激素受體介導之病症之藥劑，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項1之化合物。

18. 如請求項17之用途，其中該雌激素受體介導之病症係選自由下述組成之群：熱潮紅、陰道乾燥、骨質減少、骨質疏鬆症、高血脂症、認識功能喪失、退化性腦疾病、心血管疾病、腦血管疾病、乳房組織癌、乳房組織增

生、子宮內膜癌、子宮內膜增生、子宮頸癌、子宮頸增生、前列腺癌、良性前列腺增生、子宮內膜異位症、子宮肌瘤及骨關節炎。

19. 如請求項17之用途，其中該雌激素受體介導之病症係選自由骨質疏鬆症、熱潮紅、陰道乾燥、乳癌及子宮內膜異位症組成之群。

20. 一種如請求項1至13中任一項之化合物之用途，其用於製造治療有需要之個體中雌激素受體介導之病症之藥劑，其包含向該個體投與治療有效量之如請求項14之組合物。

21. 一種如請求項1至13中任一項之化合物之用途，其單獨用於避孕或治療有效量之如請求項1至13中之化合物及孕激素組合用於避孕。

八、圖式：

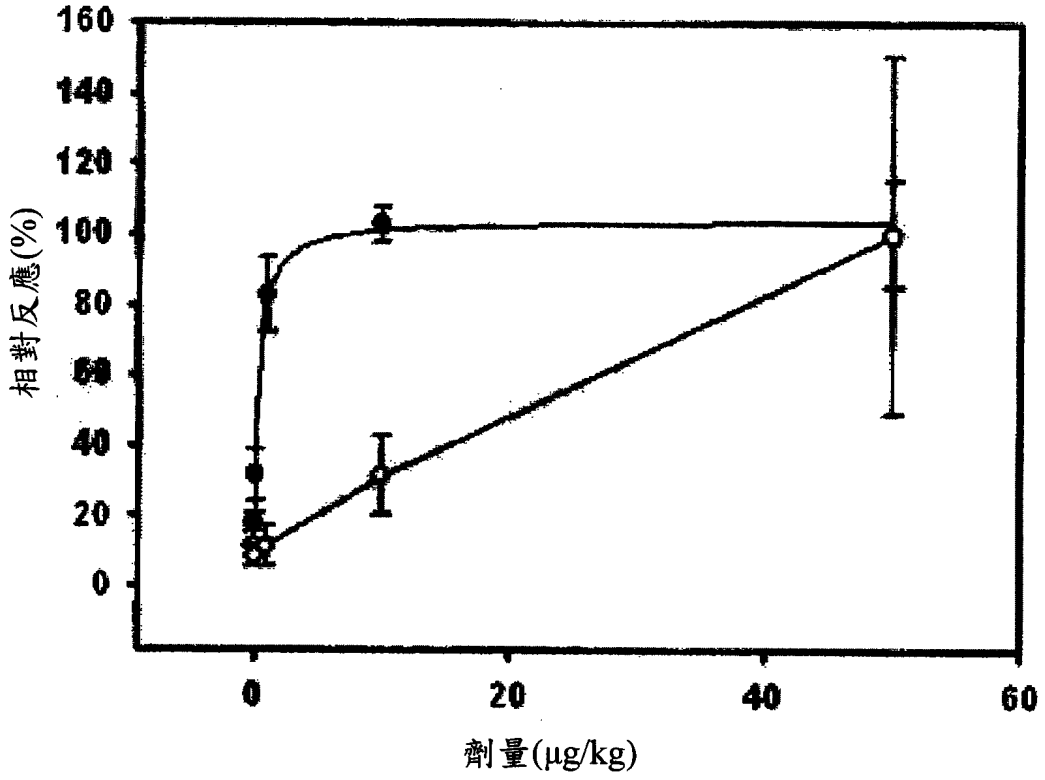


圖1

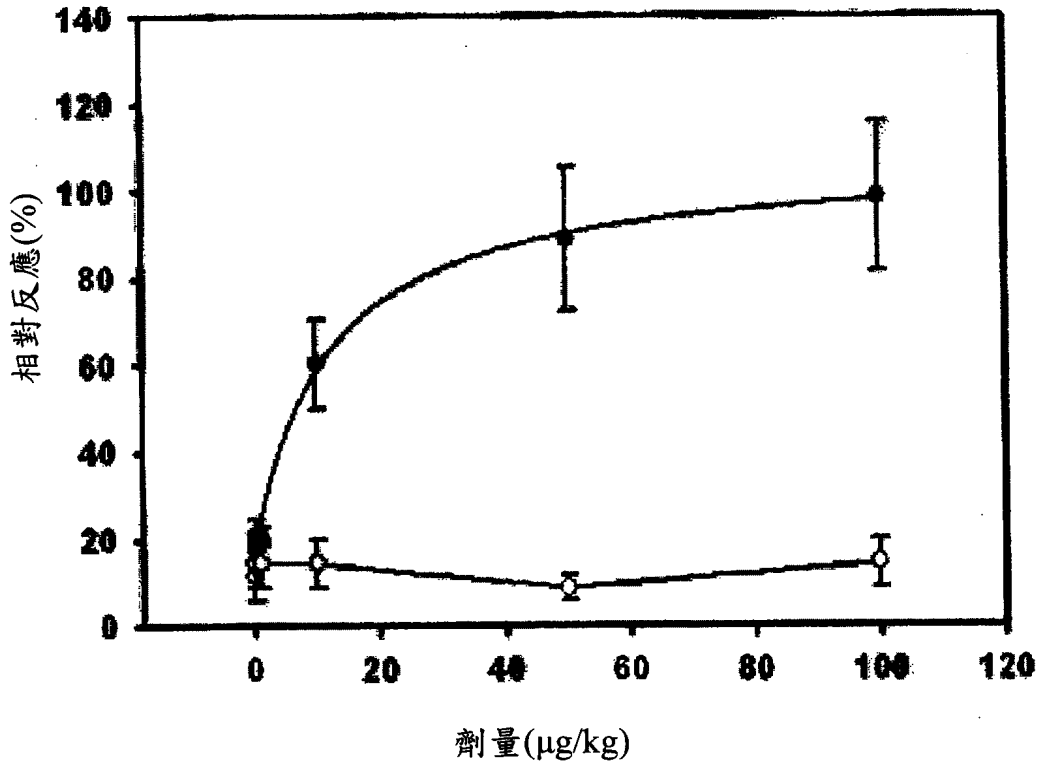


圖2

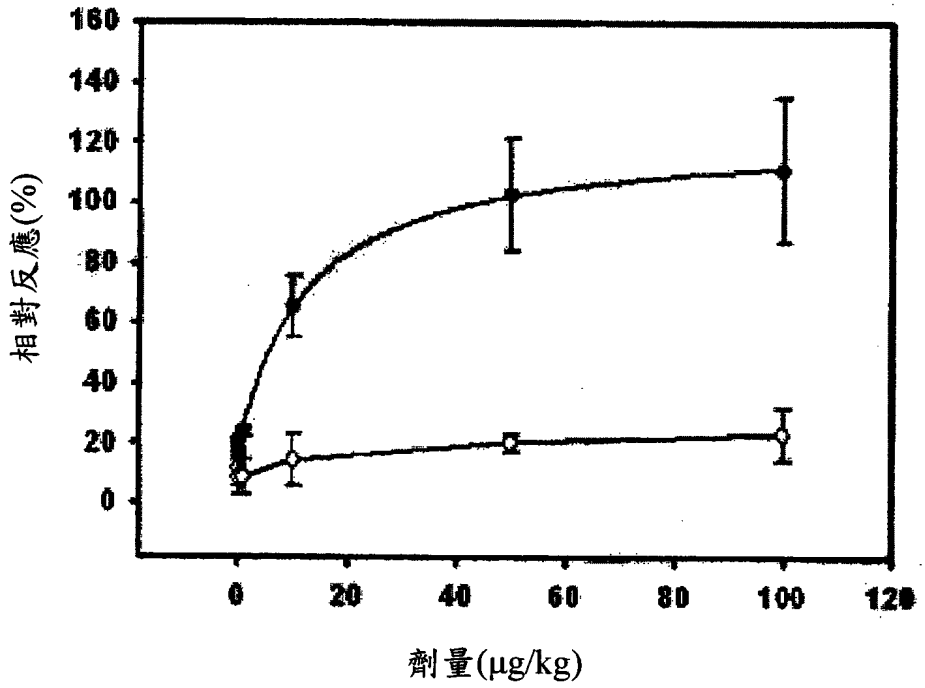


圖3

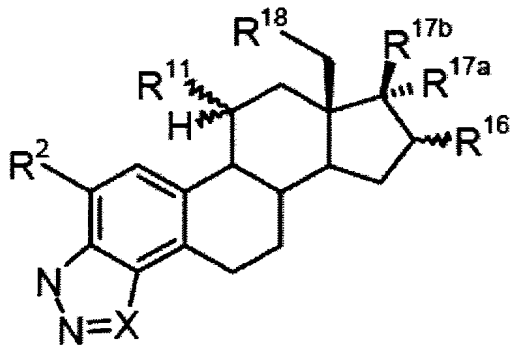
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 2 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件符號說明）

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)